

PIKKUVASIKAN KIVUN TUNNISTAMINEN JA HOITO



Lisensiaatin tutkielma 2020

ELK Nea Aminoff

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto

Eläinten pito ja hyvinvointi

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Nea Aminoff			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Pikkuvasikan kivun tunnistaminen ja hoito			
Oppiaine - Läroämne – Subject Eläinten pito ja hyvinvointi			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkinto		Aika - Datum – Month and year 03/2020	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 61
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tuoda esiin kivun havaitsemiseen käytettyjä menetelmiä sekä esitellä kivun hoitovaihtoehtoja pikkuvasikoilla. Kipu on subjektiivinen tunne, jota on hyvin vaikea tutkia. Eläimet eivät pysty sanallisesti ilmaisemaan kokemaansa kipua, joten on kehitettävä muita menetelmiä kivun tunnistamiseksi. Elimistö reagoi kipuun sympaattisen hermoston aktivoitumisella, minkä seurauksena muun muassa sydämen syke ja hengitystiheys kohoavat, sekä veren stressihormonin kortisolin erityis lisääntyy. Kipu voi myös muuttaa eläimen käyttäytymistä. Erityisesti näitä asioita seuraamalla voidaan arvioida eläinten kokemaa kipua. Käyttäytymismuutosten arviointi on tilalla käytännöllisempää ja arvioinnin voi suorittaa eläintä häiritsemättä.</p> <p>Vastasyntyneillä elimistö kehittyy vielä syntymän jälkeen, samoin hermosto ja kipurata. Voimakas kipu voi aiheuttaa pysyviäkin muutoksia herkkään ja hyvin muovautuvaan järjestelmään, johtaen muutoksiin kivun aistimisessa. Vasikoille alle kuukauden ikäisenä tehtäviä kivuliaita toimenpiteitä ovat nupoutus sekä kastraatio. Tutkimuksissa on todettu riittävän kivunlievityksen olevan tarpeellista. Rauhoitus toimenpiteeseen, paikallispuudutus sekä tulehduskipulääkkeen anto vähentävät kipuun liittyviä käyttäytymismuutoksia kontrolliryhmiin verrattuna. Kivulaiden toimenpiteiden lisäksi tulehduksellisten sairauksien sekä poikimavaikeuden on todettu aiheuttavan kipua vasikalle. Kipulääkittyjen vasikoiden on todettu parantuvan ripulista sekä hengitystieinfektiosta paremmin kuin lääkitsemättömien vasikoiden. Synnytyksen jälkeisen kivunhoidon on todettu auttavan avustetusti syntyneiden vasikoiden elinvoimaisuutta, mutta kipulääkkeen lisäksi riittävä hyvälaatuisen ternimaidon saanti on tärkeää vasikan tulevaisuuden kannalta.</p> <p>Nautojen ja vasikoiden kivun tutkimista on lisännyt huoli tuotantoeläinten hyvinvoinnista. Kivulaiden toimenpiteiden tekemistä ilman kivunlievitystä ei enää suositella ja kivunlievityksen tärkeys on tullut myös tuottajien tietoisuuteen. Paljon on vielä tehtävää, sillä varsinkin hyvin nuorille tuotantoeläimille rekisteröityjä kipulääkkeitä on vähän ja tarvitaan lisää tutkimustietoa ennen kuin uusia voidaan tuoda markkinoille.</p>			
<p>Avainsanat – Nyckelord – Keywords</p> <p>Pikkuvasikka, kipu, kipurata, vastasyntynyt, tulehduskipulääke, nupoutus, kastraatio, poikimavaikeus, nosiseptio</p>			
<p>Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited</p> <p>HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto</p>			
<p>Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s)</p> <p>Laura Hänninen ja Ann-Helena Hokkanen</p>			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 KIVUN MÄÄRITELMÄ JA KIPURATA	2
3 KIVUN LUOKITTELU	5
3.1 TULEHDUKSELLINEN KIPU	6
3.2 NEUROPAATTINEN KIPU	7
3.3 VISKERAALINEN KIPU	8
3.4 HERKISTYMINEN KIVULLE	9
4 KIPUAISTIN KEHITTYMINEN	11
4.1 KIPUAISTIN KEHITTYMINEN SYNTYMÄN JÄLKEEN	11
4.2 TIINEYDEN AIKAISEN STRESSIN VAIKUTUS KIPUAISTIN KEHITTYMISEEN	12
4.3 STRESSIN VAIKUTUS KIPUAISTIN KEHITTYMISEEN	14
4.4. VARHAIN KOETUN KIVUN VAIKUTUS KIPUAISTIN KEHITTYMISEEN	15
5 NAUDAN KIPU	17
6 PIKKUVASIKAN KIPU JA SEN TUNNISTAMINEN	19
6.1 KIPU- JA SAIRAUSKÄYTTÄYTYMINEN	19
6.2 FYSIOLOGISET PARAMETRIT	24
7 MAHDOLLISUUDET HOITAA VASIKAN KIPUA	29
7.1 TULEHDUSKIPULÄÄKKEET	29
7.2 PUUDUTTEET	32
7.3 MUUT LÄÄKKEET	33
8 KIVULIAIDEN TOIMENPITEIDEN AIHEUTTAMA KIPU JA SEN HOITAMINEN	36
8.1 NUPOUTUS	36
8.2 KASTRAATIO	37
9 SAIRAUKSIEN AIHEUTTAMA KIPU JA SEN HOITAMINEN	40
9.1 RIPULI	40
9.2 HENGITYSTIEINFEKTIOT	41
10 POIKIMAVAIKEUDEN AIHEUTTAMA KIPU JA SEN HOITAMINEN	44
11 POHDINTA	47
12 KIITOKSET	50
LÄHDELUETTELO	51

1 JOHDANTO

Kipu on subjektiivinen tunne, jota on vaikea tutkia. Kipu toimii elimistön varoitussignaalina ja se kertoo kudosvariosta elimistössä. Tuotantoeläinten kivun tutkimista on lisännyt huoli tehotuotannossa kasvatettujen eläinten hyvinvoinnista. Vastasyntyneille vasikoille sekä porsaille tehdään kivuliaita toimenpiteitä ilman kivunlievitystä uskoen, etteivät vastasyntyneet koe kipua. Yleisesti tuotantoeläinten kivunlievitystä on katsottu läpi sormien niin kustannuksellisista kuin asenteellisista syistä (Viñuela-Fernández ym. 2007). Vastasyntyneillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että syntymän jälkeen koettu kipu ja stressi vaikuttavat kipuaistin kehittymiseen (Gursul ym. 2019). Kipua aistivat hermoradat ovat syntymän jälkeen alttiita ympäristön vaikutteille ja voimakas kipu muuttaa hermoratojen toimintaa altistaen herkistyneelle kipuaistimukselle aikuisiällä (Simões ym. 2018).

Alle kuukauden ikäisille vasikoille tehtäviä kivuliaita toimenpiteitä ovat sarven aiheiden poltto eli nupoutus sekä sonnivasikoiden kastraatio (Coetzee ym. 2009). Tulehduksellisista sairauksista hengitystieinfektiot sekä ripuli ovat yleisiä pikkuvasikoiden sairauksia, jotka aiheuttavat myös kipua. Toimenpiteen tai sairauden aiheuttama kipu vaikuttaa vasikan kasvuun ja käyttäytymiseen (Todd ym. 2010). Tutkimuksissa on selvitetty käyttäytymismallien hyödyllisyyttä vasikoiden kivun havaitsemiseen sekä lääkityksen vaikutusta käyttäytymiseen. Useissa tutkimuksissa kipulääkkeen sekä paikallispuudutteen on todettu lievittävän vasikoiden kokemaa kipua toimenpiteiden jälkeen sekä parantavan ruokahalua tulehduksellisissa sairauksissa (Milligan ym. 2004, Todd ym. 2010).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tuoda esiin kivun havaitsemiseen käytettyjä menetelmiä sekä esitellä kivun hoitovaihtoehtoja pikkuvasikoilla. Kirjallisuuskatsauksessa kuvataan, kuinka pikkuvasikoiden kipua voidaan arvioida käyttäytymismallien avulla ja tuodaan esille eri kivunhoitovaihtoehtoja. Kipuaistin kehittymistä on tutkittu vasikoilla niukasti, kun taas tutkimustietoa rotista löytyy enemmän. Pitkäaikaisia tutkimuksia vasikkana koetun kivun vaikutuksista lypsylehmällä ei ole ja tietoa kroonisen kivun vaikutuksista on vähän (Mirra ym. 2018). Vasikan kokeman kivun pitkäaikaisvaikutuksia on täten vaikea arvioida.

2 KIVUN MÄÄRITELMÄ JA KIPURATA

Kipu on määritelty International Association of the Study of Pain (IASP) mukaan ”epämiellyttäväksi aisti- ja tunnekokemukseksi, joka liittyy todelliseen tai potentiaaliseen kudosaan tai kuvataan sellaisena vauriona”. Kipu kertoo kudosten vahingoittumisesta ja varoittaa vaarasta, ja se koetaan epämiellyttävänä, joten se on subjektiivinen tunne (Sjaastad ym. 2010, IASP 2019). Voimakkaiden tunteiden kuten vihan tapaan se aktivoi sympaattista hermostoa. Kipu on elimistön keino suojella kudoksia vaarallisilta asioilta kuten kuumalta tai kovalta iskulta. Eläimille tieteellistä kivun määritelmää ei kuitenkaan ole (Viñuela-Fernández ym. 2007). IASP:n määritelmän mukaan kipua voivat kokea myös he, jotka eivät pysty verbaalisesti sitä ilmaisemaan ja he ovat myös oikeutettuja saamaan kivunlievitystä. Kotieläinten hermosto ja kipurata ovat hyvin samankaltaisia kuin ihmisillä, ja ihmisille kivulioiden toimenpiteiden on todettu aiheuttavan yhtä lailla kipua myös muilla nisäkkäillä (Sneddon ym. 2014).

Kivun tutkiminen on hankalaa sen subjektiivisen näkökulman vuoksi (Sjaastad ym. 2010). Käyttäytymistä ja käyttäytymismalleja on hyödynnetty arvioitaessa eläinten kipua (Sjaastad ym. 2010, Woods ym. 2015, Lowe ym. 2019). Aikuisille eläimille on kehitetty kipuilme-mittareita, joiden avulla arvioidaan eläinten ilmeiden ja kasvonpiirteiden avulla koettua kipua ja lääkityksen tarvetta. (Gleerup ym. 2015a, Gleerup ym. 2015b). Käyttäytymisen lisäksi myös elimistön fysiologisia muutoksia voidaan hyödyntää kivun arvioimisessa (Sjaastad ym. 2010, Lowe ym. 2019). Kipu aiheuttaa elimistössä sympaattisen hermoston aktivoitumisen ja sitä kautta stressihormoneiden, kuten kortisolin, vapautumisen. Glukokortikoidit vapautuvat lisämunuaiskuorelta, jota kontrolloidaan hypotalamuksen kortikoliberiinin (ACTH-RH) ja aivolisäkkeen etulohkon adenokortikotropiinin (ACTH) avulla. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisen kuorikerroksen akseli kontrolloi stressireaktioita ja sitä kutsutaan HPA-akseliksi (Sjaastad ym. 2010). Lisämunuaisytimestä vapautuvat katekoliamiinit adrenaliini ja noradrenaliini osallistuvat myös stressin säätelyyn. Kortisolin erityis lisääntyy stressaavissa tilanteissa. Kaikkialla elimistössä on kortisolin reseptorisoluja, joihin kiinnittyessään stressihormoni siirtyy rasvaliukoisena molekyylinä helposti solun sisään. Kortisolin tehtävänä stressaavissa tilanteissa on ylläpitää riittävää verenpainetta, lisätä plasman

glukoosipitoisuutta sekä lisätä plasman proteiini- ja rasvapitoisuutta. Korkeina pitoisuuksina kortisolilla on tulehdusta lievittäviä ominaisuuksia, se estää muun muassa prostaglandiinien muodostumista sekä vähentää valkosolujen liikkumista tulehtuneelle alueelle (Sjaastad ym. 2010).

Limbinen järjestelmä on yhteyksissä tunteisiin sekä kivun kokemiseen. Limbisen järjestelmän kanssa osana keskushermoston säätelyjärjestelmää on hypothalamus. Hypotalamus yhdistää emotionaalisen kokemuksen fysiologiseen reaktioon (Sjaastad ym. 2010). Limbisen järjestelmän erot eläinlajien ja ihmisten välillä ovat pieniä, joten eläinten oletetaan kokevan tunteita ihmisten lailla. Eläimiä on käytetty tutkimusmalleina ihmisen kivulle ja tietoa on hyödynnetty ihmisten sekä erityisesti vastasyntyneiden kivun tutkimisessa (Sjaastad ym. 2010). Esimerkiksi vastasyntyneiden rottien hermoston kehitys vastaa keskimääräisesti keskosvauvojen kehitystä, minkä takia rottien kipuastin kehittymistä sekä lääkitsemistä on tutkittu ja hyödynnetty ihmislääketieteessä (van den Hoogen ym. 2019).

Kipurata on elimistön järjestelmä, joka välittää kivuliaan aistimuksen ääreishermostosta selkäytimen kautta aivoihin. Kipu välittyy hermojärjestelmässä neljässä vaiheessa: transduktio, transmissio, modulaatio sekä perseptio (Kalso ym. 2018). Mahdollinen vaarallinen ärsyke aiheuttaa esimerkiksi raajassa kipuradan aktivoitumisen eli transduktion, jolloin tieto ärsykkeestä muutetaan hermoimpulssiksi ja se kulkee hermoratoja pitkin raajan hermosolusta selkäytimen kautta aivoihin (Kalso ym. 2018). Kehossa ja varsinkin ihossa on paljon erilaisiin ärsykkeisiin reagoivia hermosoluja, jotka aistivat niin kuumaa, kylmää sekä mekaanisia ja kemiallisia ärsykeitä. Kipua välittävät erityisesti mekanoreseptorit, jotka aktivoituvat vain voimakkaista ärsykkeistä. Ne sijaitsevat myeliinitupellisissa A- δ -hermosyissä sekä C-hermosyissä. Myeliinitupettomissa C-hermosyissä on myös mekaaniseen ärsykkeeseen reagoimattomia hermosyitä, jotka aktivoituvat vasta tulehduksissa välittäjäaineiden vaikutuksesta. A- δ - sekä C-hermosyyt välittävät sähköimpulssin selkäytimen takajuureen kipuradan ensimmäiselle synapsille eli hermoliitokselle, jonka kautta viesti siirtyy projektioneuroneille (Hokkanen 2019). Projektioneuronit välittävät sähköimpulssin selkäydintä pitkin aivorungon kautta talamukseen, jossa sijaitsee kipuradan seuraava synapsi. Talamuksen synapsien toimintaan vaikuttavat vahvistavasti sekä heikentävästi useat eri

välittäjäaineet. Kipuradan kemiallisia välittäjäaineita tunnetaan useita kymmeniä ja niitä ovat esimerkiksi substanssi P sekä selkäytimen opioidipeptidit kuten betaendorfiini ja enkefaliinit (Hokkanen 2019). Aivoihin saapuessaan sähköimpulssi koetaan kipuna aivokuorella ja se saa aikaan tunnereaktion (Kalso ym. 2018). C-hermosyiden johtumisnopeus on hitaampi kuin A- δ -hermosyiden, minkä seurauksena niiden välittämä kipu on pitkäaikaista, tylppää ja särkevää. A- δ -hermosyyt aiheuttavat vastaavasti nopean terävän kipuaistimuksen sekä samalla aktivoivat takaisinvetorefleksit (Hokkanen 2019).

3 KIVUN LUOKITTELU

Kipua voidaan luokitella monella tavalla. Yleistä on esimerkiksi jaottelu akuuttiin ja krooniseen kipuun (Kalso ym. 2018), tulehduskipuun, nosiseptiseen kipuun sekä patologiseen kipuun (Woolf 2010) tai sopeuttavaan eli ”hyödylliseen” kipuun ja hyödyttömään, patologiseen kipuun (Adrian ym. 2017). Akuutin kivun aiheuttaa kudosvaurio ja kipu signaloi vammasta (Kalso ym. 2018). Ihmisillä krooniseksi kivuksi määritellään kipu, joka kestää yli kolme kuukautta ja joka ei ilmoita välittömästä kudosvauriosta. Eläinlääketieteessä eläinten lyhyemmän eliniän takia krooniseksi kivuksi määritellään usein kipu, joka ei ole suhteessa kudosvaurioon ja josta ei ole eläimelle mitään hyötyä (Adrian ym. 2017). Toisaalta kivun voi akuutin ja kroonisen kivun sijaan luokitella sopeuttavaksi ja ei-sopeuttavaksi kivuksi. Krooninen pitkäaikainen kipu on yhdistelmä sopeuttavaa tulehduskipua sekä neuropaattista ei-sopeuttavaa kipua, jossa elimistö herkistyy saapuville kipusignaaleille (Adrian ym. 2017). Pitkään jatkuneen kivun seurauksena kipurata on monimutkaisin mekanismein muokkautunut niin, että kipuviesti kulkee normaalia helpommin synapsien läpi kohti aivoja. Myös kivun käsittely aivoissa voi muuttua (Hokkanen 2019).

Kipu voidaan luokitella myös vaurioituneiden kudosten perusteella. Kudosvauriokipu eli niin sanottu nosiseptinen kipu on tunne, joka aiheutuu kipuhermojen aktivoituessa mahdollisesti vaarallisen ärsykkeen tai tapahtuneen vamman yhteydessä (Woolf 2010). Kudosvauriokipu jaetaan somaattiseen ja viskeraaliseen kipuun. Somaattista kipua ovat tulehduskipu, lihas-, nivel- ja luustokivut sekä vammojen ja leikkausten seurauksena aiheutuva kipu. Viskeraalinen kipu syntyy sisäelimissä, ja siihen luokitellaan esimerkiksi sappitiekivut, virtsatie kivut sekä haimakasvaimen aiheuttama kipu (Kalso ym. 2018). Sisäelinten tulehdukset, venytys sekä hapen puute voivat myös aiheuttaa viskeraalista kipua (Kansal ja Hughes 2016). Neuropaattinen kipu aiheutuu somatosensorisen hermojärjestelmän vammasta tai sairaudesta, jonka saa aikaan esimerkiksi välilevytyrän aiheuttama hermojuurivaurio sekä aivoinfarktin jälkeinen sentraalinen kipu. Kun kipua selittävää hermo- tai kudosvauriota ei ole, kipu luokitellaan usein idiopaattiseksi kivuksi (Kalso ym. 2018).

3.1 Tulehduksellinen kipu

Kipu on monien sairauksien tärkein oire (Schaible ja Richter 2004). Kipu voidaan luokitella useaan kategoriaan, joista yksi on somaattinen kipu. Tulehduskipu kuuluu somaattisen nosiseptisen kivun luokkaan. Somaattisessa kivussa reseptorit aktivoituvat kemiallisen, mekaanisen tai lämpöärsytyksen vaikutuksesta (Kalso ym. 2018). Tulehduksen voi aiheuttaa elimistössä mikä tahansa vaurio. Mustelmat, pienet haavat tai palovammat aiheuttavat paikallisia tulehdusreaktioita (Kalso ym. 2018). Koko elimistö voi reagoida bakteereihin, loisiin ja viruksiin (Hart 1988). Elimistö reagoi tapahtuneeseen vaurioon, minkä seurauksena käynnistyy tulehdusreaktio. Reaktio aiheuttaa muutoksia elimistössä, jonka seurauksena eläimen ruumiinlämpötila nousee, ruokahalu heikkenee ja aktiivisuus vähenee (Hart 1988).

Tulehdusreaktiossa elimistön immuunipuolustuksen solut aktivoituvat. Tulehdussolut vapauttavat elimistöön proinflammatorisia sytokiineja sekä muita proteiineja, joilla on tärkeitä ja moninaisia tehtäviä tulehduksissa. Tärkeimpiin sytokiineihin kuuluvat interleukiini 1 sekä interleukiini 6 (Ren ja Dubner 2010). Interleukiini 1 (IL-1) eritetään useista eri soluista ja elimistössä se toimii monissa tärkeissä rooleissa kuten lämpötilan, ruokahalun ja unen säätelyssä (Ren ja Torres 2009). IL-1 β indusoi mahdollisesti keskushermoston syklo-oksigenaasi-2-entsyymeitä (COX-2) (Kalso ym. 2018). Tulehdussolut, kuten neutrofiilit, monosyytit sekä T-lymfosyytit vuorovaikuttavat suoraan ja välillisesti kipureseptoreihin vauriokohdassa, jolloin kipuhermo aktivoituu. Myös immuunipuolustuksen mastsolut voivat aktivoida kipuhermoja useissa eri tilanteissa (Ren ja Dubner 2010). Kivun perifeerisistä välittäjäaineista bradykiniini voi sitoutua suoraan hermosoluun aktivoiden kipuaistimusta. Prostaglandiinit taas lisäävät herkkyyttä muille ärsykeille (Kalso ym. 2018). Erityisesti selkäytimen takajuurigangliot erittävät substanssi P:tä, joka stimuloi tulehduksissa muun muassa interleukiinien vapautumista (Kalso ym. 2018).

Syklo-oksigenaasi (COX) on entsyymi, joka katalysoi prostaglandiinien muodostumista arakidonihaposta (Gajraj ja Joshi 2005). Tutkimuksissa on löydetty kaksi erilaista COX-entsyymiä, COX-1 ja COX-2. COX-1-entsyymiä erittyy elimistössä jatkuvasti ja se toimii tärkeässä osassa homeostaasin ylläpidossa, kuten verihiihtaleiden muodostumisessa, mahan

limakalvon suojaamisessa sekä munuaisten toiminnassa (Del Tacca ym. 2002). COX-2 ilmentyy erityisesti tulehdussoluissa ja osallistuu prostaglandiinien synteesiin. Se vaikuttaa patologiin prosesseihin kuten kipuun, tulehdukseen sekä kuumeeseen (Gajraj ym. 2005). COX-2 entsyymien on todettu esiintyvän myös ei-tulehduksellisissa tiloissa keskushermostossa, munuaisissa sekä sukupuolielimissä (Del Tacca ym. 2002). Epäspesifisten tulehduskipulääkkeiden on todettu aiheuttavan enemmän ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia kuten mahahaavoja, mikä on johtanut erityisesti COX-2-spesifisten lääkkeiden kehittämiseen. Vasikoilla yleisesti käytetty tulehduskipulääke meloksikaami on COX-2-spesifinen eli lääkemolekyylit estävät enemmän COX-2-entsyymien toimintaa ja häiritsevät vähemmän COX-1-entsyymiä (Del Tacca ym. 2002, Mosher ym. 2012). Kun COX-entsyymien toimintaa häiritään, prostaglandiinien tuotto vähenee, kuume laskee ja kipu lievittyy (Del Tacca ym. 2002).

3.2 Neuropaattinen kipu

Neuropaattisessa kivussa hermojärjestelmään on tullut vaurio, joka aiheuttaa hermosoluissa pysyviä neurokemiallisia tai rakenteellisia muutoksia. Vaurio voi olla joko ääreishermostossa tai keskushermostossa (Kalso ym. 2018). Neuropaattisessa kivussa tuntoradat ovat vaurioituneet, minkä seurauksena tuntoaisti ei toimi normaalisti. Muutokset näkyvät ärsykkeen ja vasteen välisen suhteen muutoksina. Ihmisillä oireet jaetaan negatiivisiin ja positiivisiin oireisiin. Negatiivisissa oireissa hermoimpulssi ei kulje, mikä aiheuttaa muun muassa tuntuu puutoksia. Positiivisissa oireissa tuntoaisti on herkistynyt (Kalso ym. 2018).

Ääreishermoston vaurioissa hermopäätteet herkistyvät niihin kohdistuneen trauman tai muun vaurion seurauksena. Vaikka vaurio olisi ääreishermoston alueella, aiheuttaa se muutoksia myös keskushermoston kivun aistimisessa. Hermosoluissa tapahtuu impulssinmuodostusta virheellisessä paikassa niin hermopäätteissä kuin takajuuren gangliossa. Lisääntyneeseen herkkyyteen liittyy natriumkanavien määrän kasvu sekä hermopäätteiden versominen. Keskushermostoon kohdistuneet vauriot voivat sijoittua laskeviin inhibitorisiin ratoihin tai kipua voimistaviin mekanismeihin. Lisääntynyt impulssivirta ja ärsyketulva voivat aiheuttaa herkistymistä selkäytimen takasarvessa ja heikentää estävien

impulssien toimintaa. Tämä voi suoraan tai välillisesti vaikuttaa myös keskushermoston herkimiseen. Aavesärky on yksi neuropaattisen kivun muodoista, jossa amputoitu raaja eli ”aaveraaja” aiheuttaa hermokipua. Kivun on todettu olevan sitä voimakkaampi, mitä voimakkaammat kivut potilaalla on ollut ennen leikkausta (Kalso ym. 2018).

3.3 Viskeraalinen kipu

Viskeraalinen kipu on sisäelimistä peräisin olevaa kipua, joka eroaa monin tavoin somaattisesta kivusta. Viskeraalisia hermopäätteitä on kahdenlaisia: viskeraalisia mekanoseptoreita ja viskeraalisia nosiseptoreita. Vatsapaidassa, sisäelimiä ympäröivissä kalvoissa, suonien ulkoseinissä sekä sileissä lihaksissa on viskeraalisia mekanoreseptoreita. Viskeraalisia nosiseptoreita on sydämessä, suolessa sekä sukuelimissä. Erityisesti onteloelinten kuten suolen venytys aktivoi mekanoseptoreita. Suurin osa nosiseptoreista on nukkuvia reseptoreita, jotka aktivoituvat vain tulehduksissa tai hapenpuutteessa. Siksi tulehduksen vaikutuksesta pieni venytys voi aiheuttaa voimakasta kipua. Sisäelinkipu voi heijastua tietyille ihoalueille (Kalso ym. 2018). Viskeraaliset viejähermot vatsan ja lantion alueella kulkevat sympaattisen hermorungon kautta selkäytimen takasarveen samoille alueille kuin somaattiset viejähermot (Kansal ja Huges 2019). Aivot eivät tunnista hermoimpulssin alkuperää ja tulkitsevat sen somaattiseksi kivuksi. Siksi viskeraalisen kivun paikallistaminen on hankalaa (Kalso ym. 2018). Iholla tuntuvaa kipua kutsutaan usein myös heijastekivuksi (Kansal ja Huges 2019).

Viskeraalinen kipu onkin yleensä tylppää, huonosti paikallistuvaa kipua. Kipuun voi liittyä autonomiseen hermostoon yhdistettyjä oireita kuten hikoilua, kalpeutta tai pahoinvointia. Emotionaalisia reaktioita kuten ahdistusta voi myös esiintyä ihmisillä. Kivun voimakkuus ei suoraan korreloi vamman laajuuden kanssa (Kansal ja Huges 2019). Neuropeptidit, kuten substanssi P, välittävät viskeraalista kipua. Tutkimuksissa hiiret eivät herkistyneet viskeraaliselle kivulle, mikäli niiltä puuttui substanssi P -kohdereseptori (Kalso ym. 2018). Naudoilla viskeraalinen kipu luokitellaan erittäin kivuliaaksi tilaksi (Rialland ym. 2014). Se yhdistetään tuotanto- ja hyötyeläimillä usein vakaviin ruuansulatuskanavan sairauksiin, kuten hevosilla ähkyyän ja lehmillä traumaattiseen vatsakalvontulehdukseen eli retikuloperitoniittiin,

juoksutusmahan tai suoliston laajentumaan sekä kiertymään (Stojkov ym. 2015). Naisen synnytyselimistön tiedetään aiheuttavan viskeraalista kipua esimerkiksi kohtutulehduksen aikana. Stojkov ym. (2015) totesivat kohtutulehdukseen sairastuneiden lehmien olevan herkempiä kohdun palpaatiolle. Tulehduksen aiheuttaman viskeraalisen kivun merkinä pidettiin selän pyöristämistä sekä sydämen lyöntitiheyden nopeutumista palpaation yhteydessä.

3.4 Herkistyminen kivulle

Keskushermoston hermosolujen altistuminen pitkään jatkuneelle kivulle aiheuttaa muutoksia kivun aistimisessa (Hokkanen 2019). Kudosvaurion seurauksena vapautuvat tulehduksen välittäjäaineet, kuten prostaglandiinit, aktivoivat kipuhermoja sekä herkistävät niitä mekaanisille ja termallisille ärsykeille. Vaurioituneen kudoksen kynnyks kivun aistimiselle alentuu, minkä seurauksena kipuviestit kulkevat aivoihin normaalia helpommin (Hokkanen 2019). Herkistymistä kutsutaan hyperalgesiaksi (Kalso ym. 2018). Tarkoituksena on suojella vaurioitunutta kudosta lisävaurioilta (Hokkanen 2019). Pitkään jatkunut hoitamaton kipu, esimerkiksi kudosvaurion viivästyneen paranemisen seurauksena voi johtaa herkistymisen pitkittymiseen ja altistumiseen krooniselle kivulle (Kalso ym. 2018, Hokkanen 2019). Muutoksia kivun aistimisessa voi tapahtua joko perifeerisissä noiseseptoreissa tai keskushermostossa (Kalso ym. 2018). Herkistyminen jaetaan primaariin hyperalgesiaan ja sekundaariseen hyperalgesiaan (Hokkanen ym. 2019). Primaarisessa hyperalgesiassa paikallisen tulehdusreaktion seurauksena kynnyks reagoida mekaaniseen ja termaliseen ärsykkeseen on laskenut (Kalso ym. 2018). Esimerkiksi nupoutuksessa syntyvät kolmannen asteen palovammat sekä paikallisesti vapautuvat välittäjäaineet voivat aiheuttaa primaarista hyperalgesiaa (Kalso ym. 2018, Hokkanen 2019). Sekundaarisessa hyperalgesiassa eläimen keskushermostossa tapahtuu muutoksia, joiden seurauksena kivun aistimus leviää tulehdusalueelta laajemmalle alueelle (Kalso ym. 2018). Tällöin terve kudos esimerkiksi poltettujen sarvenaiheiden ympärillä aristaa kosketusta (Hokkanen 2019). Allodynia on herkistymisen pitkälle edennyt muoto, jossa myös normaalisti kivuttomat aistimukset voidaan kokea kipuna (Adrian ym. 2017, Hokkanen 2019). Myös normaalisti kivuttomat aistimukset voidaan kokea kipuna (Hokkanen 2019).

Amputaation tiedetään siis aiheuttavan valtaosalla ihmisistä kroonista neuropaattista kipua ja muutoksia keskushermoston toiminnassa. Tuotantoeläinten häntien typistys aiheuttaa eläimelle tulehduskivun lisäksi hermokipua hermovaurion seurauksena, kun hännän hermosolut katkaistaan. Se aiheuttaa paikallisen tulehdusreaktion sekä lisää kipuhermojen aktiivisuutta. Vastasyntyneiden hermoston tiedetään olevan herkkä ulkoisille ärsykeille, jotka voi aiheuttaa pitkäaikaisia muutoksia kivun aistimisessa. Vastasyntyneenä typistettyjen häntien voidaan olettaa aiheuttavan pitkäaikaista kipua myös vasikoille sekä porsaille, sekä aiheuttavan hyperalgesiaa (Viñuela-Fernández ym. 2007). Vasikoiden on todettu herkistyvän myös nupoutuskivulle (Casoni ym. 2018, Mirra ym. 2018). Kivun asianmukaisella hoitamisella voidaan ehkäistä herkistymistä kivulle sekä pitkäaikaisia muutoksia keskushermostossa (Hokkanen 2019). Herkistymistä voidaan mahdollisesti ehkäistä käyttämällä tehokasta puudutusta ja antamalla tulehduskipulääke ennen kivuliaan toimenpiteen aloittamista, jolloin estetään COX-entsyymien toimintaa (Gajraj ym. 2005). Toimenpiteen aikana riittävän kivunlievityksen on todettu myös vähentävän toimenpiteen jälkeistä kipua sekä kipulääkkeiden tarvetta (Gajraj ym. 2005).

4 KIPUAISTIN KEHITTYMINEN

4.1 Kipuaistin kehittyminen syntymän jälkeen

Vastasyntyneen ihmisen hermosto kehittyy vielä viimeisillä raskausviikoilla sekä syntymän jälkeen (Simões ym. 2018). Hermoratojen ja kipuradan rakenteellinen sekä toiminnallinen hienosäätö on riippuvainen ympäriltä tulevista ärsykkeistä, minkä seurauksena se on hyvin herkkä myös kipuärsykeille (van den Bosch ym. 2017). Kipuärsykkeet voivat aiheuttaa rakenteellisia ja pitkäaikaisia muutoksia kivun aistimisessa (Simões ym. 2018, Gursul ym. 2019). Hallitsemalla kipua oikein voidaan minimoida vaikutukset yksilön kehitykseen sekä kivun aistimiseen (Gursul ym. 2019). Aikaisemmin on uskottu, että vastasyntyneen aistit eivät pysty vastaanottamaan kipusignaaleita. Tämä luulo on osoitettu vääräksi monissa tutkimuksissa (Viñuela-Fernández ym. 2007, Victoria ym. 2014, Adcock ja Tucker 2020). Vasta 1980-luvulla vastasyntyneiden ihmislapsien on todettu kokevan kipua lääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä (Kalso ym. 2018).

Syntymän jälkeen hermosto kehittyy vastaamaan uuden ympäristön ärsykeitä. Hermoradat järjestäytyvät uudelleen ja hermosyiden myelinisaatio lisääntyy ensimmäisten viikkojen aikana. C-hermosyyt yhdistyvät viimeisenä selkäytimen takasarveen. Uudelleenjärjestäytyminen takasarvessa ensimmäisten elinviikkojen aikana parantaa kosketuksen ja kivun erottamista toisistaan sekä välineuronien toimintaa, mikä johtaa kipuaistimuksen tarkempaan käsittelyyn. Viimeisenä kehittyvät laskevat hermoradat, jotka ovat toiminnallisesti kehittymättömiä ensimmäiset elinviikot. Vaikka tiedetään vastasyntyneen pystyvän käsittelemään kipusignaaleja, ei tiedetä milloin aivot osaavat muuttaa signaalin kivuliaaksi kokemukseksi (van den Hoogen ym. 2019). Keskosten on kuitenkin todettu reagoivan kivuliaaseen ärsykkeeseen aivokuoren kohonneella aktiivisuudella, stressihormonien erityksen lisääntymisellä, sydämen lyöntitiheyden kiihtymisellä sekä kasvojen ilmeillä (Victoria ym. 2014). Kivun hoidosta vastasyntyneillä on erimielisyyksiä (Dührsen ym. 2010), sillä eräillä lääkkeillä kuten opioideilla on todettu olevan vastasyntyneen hermostolle toksisia vaikutuksia (van den Bosch ym. 2017). Opioidien on todettu aiheuttavan hermoston rappeutumista rotanpoikasilla, kun morfiinia ja tramadolia

käytettiin suurina annoksina pitkiä aikoja. Keskosilla alhaisten morfiiniannosten ei kuitenkaan ole todettu aiheuttaneen muutoksia lasten aivoissa eikä käyttäytymisessä (van den Bosch ym. 2017). .

Kipuaistin tutkiminen vastasyntyneillä on lisääntynyt, sillä useiden vastasyntyneille tehtävien toimenpiteiden tiedetään olevan kivuliaita aikuisille. Myös tietoisuus vastasyntyneenä koetun kivun pitkäaikaisvaikutuksista on lisääntynyt (Kalso ym. 2018). Kipuaistin arvioimisessa hyödynnetään käyttäytymismuutoksia sekä elimistön fysiologisia muutoksia sekä ihmislapsilla että eläimillä. Vastasyntyneillä lapsilla kivun asteen arvioimiseen käytetään ilmeitä, raajojen ja kehon liikehdintää, itkua, sydämen sykettä sekä happisaturaatiota (Gursul ym. 2019). Ihmisillä kivun arvioimiseen on kehitetty myös monia muita menetelmiä kuten aivosähkökäyrä (EEG), lähi-infrapunaspektroskopia (NIRS) sekä toiminnallinen magneettikuvaus (fMRI) (Gursul ym. 2019). Aivosähkökäyrää on hyödynnetty tutkimuksissa mittaamaan aivojen aktiivisuutta esimerkiksi verinäytteen oton yhteydessä (Verriotis ym. 2016). Toiminnallista magneettikuvausta on hyödynnetty myös rotilla tutkittaessa tulehtuneen jalan aiheuttaman kipuaistimuksen heijastumista aivojen kuorikerroksessa (Sneddon ym. 2014). Yksiselitteistä tutkimustietoa vastasyntyneiden kipumekanismeista ja kivun laadusta on kuitenkin vähän (Kalso ym. 2018). Kivun lääketieteellinen tutkiminen on hankalaa, sillä vastasyntyneet eivät voi kuvailla kokemaansa kipua (Kalso ym. 2018).

4.2 Tiineyden aikaisen stressin vaikutus kipuaistin kehittymiseen

Vastasyntyneen kipuaistin kehittymiseen vaikuttaa emän tiineyden aikana kokema stressi (Sandercock ym. 2011). Tuotantoeläimet voivat kokea monia erilaisia stressitekijöitä tiineyden aikana. Epäsuotuisat elinolot, dominoivien lauman jäsenten aiheuttama stressi, kuljetukset, ahtaus sekä siirto uuteen karsinaan ja ryhmään ovat mahdollisia stressitekijöitä. Tiineyden aikainen stressi voi hidastaa jälkeläisten motoriikan kehittymistä (Braastad 1998). Oravasaimirien ja reesusapinoiden jälkeläisillä on todettu heikentynyttä motoriikkaa ja puutteita koordinaatiossa, tasapaino-ongelmia sekä heikentynyttä keskittymiskykyä. Rotilla tiineyden aikana koettu stressi on vähentänyt rotanpoikasten rohkeutta sekä ympäristön tutkimista. Myös aggressiivisuuden on todettu lisääntyvän rotilla, jotka ovat sikiönä

altistuneet stressille (Braastad 1998). Emän kokeman tiineydenaikaisen stressin on todettu muuttavan porsailla kipu- ja tuntoaistia (Sandercock ym. 2011). Useissa tutkimuksissa emä on altistettu stressaavalle tekijälle viimeisellä kolmanneksella. Myös tiineyden ensimmäisten päivien ennen alkion kiinnittymistä on todettu olevan hyvin herkkiä stressin vaikutuksille. Stressin eri aiheuttajat sekä ajankohta saavat aikaan erilaisia vaikutuksia jälkeläisissä, mutta tarkkoja mekanismeja ei vielä tiedetä (Braastad 1998, Littlejohn ym. 2016).

Sandercock ym. (2011) tutkivat emän toisella tiineyskolmanneksella koetun stressin vaikutusta vastasyntyneiden porsaiden kivun aistimiseen. Porsaat jaettiin neljään ryhmään, joista kaksi altistettiin tiineyden aikaiselle stressille. Yhden stressille altistuneen ryhmän lisäksi porsaiden hännät typistettiin kahdesta neljään päivän ikäisinä myös toiselta stressille altistumattomalta ryhmältä. Stressin vaikutusta yksinään, sekä yhdistettynä hännän typistykseen aiheuttamaan kipuun mitattiin mekaanisen ärsykkeen reaktiokynnyksen muutoksena kontrolliryhmiin verrattuna. Reaktiokynnykset olivat noin neljänneksen matalampia porsailla, joiden emät olivat kokeneet stressiä tiineyden aikana, riippumatta siitä oliko häntiä typistetty vai ei. Tutkimuksen mukaan pitkäaikaisen stressin kokeminen ennen syntymää aiheuttaa muutoksia somatosensoriseen järjestelmään ja sitä kautta kipu- ja tuntoaisteihin.

Vasikoilla emän tiineysaikana kokema stressi lisää kortisolin eritystä, mikä vaikuttaa vasikan ja sen elinten kokoon (Lay ym. 1997). Ennen syntymää stressiä kokeneiden vasikoiden aivolisäkkeiden todettiin olevan suurempia kuin kontrolliryhmässä, mikä viittaa lisääntyneeseen hormoniaktiivisuuteen jo ennen syntymää. Tutkimuksessa ei tutkittu näiden tekijöiden vaikutusta vasikan elinkykyyn (Lay ym. 1997). Littlejohn ym. (2016) tutkimuksessa ennen syntymää stressiä kokeneiden lehmien vasikat eivät eronneet syntymä- tai vieroituspainoissaan vertailuryhmästä. Eroja tutkimusryhmän ja kontrolliryhmän välillä todettiin vasikoiden temperamenttisuudessa ja veren kortisolitasoissa. Stressille altistuneet vasikat kiihtyivät herkemmin ja reagoivat voimakkaammin ympäristön ärsykkeisiin. Temperamenttisuutta tutkittiin arvioimalla vasikoiden reaktiota lähestyvää ihmistä kohtaan sekä poistumisnopeutta eli sitä, kuinka nopeasti vasikka poistui tilanteesta hoitotoimenpiteen jälkeen.

4.3 Stressin vaikutus kipuaistin kehittymiseen

Vieroittaminen emästä aiheuttaa vastasyntyneessä monenlaisia reaktioita, jotka ovat voimakkaimmillaan vuorokauden ajan erottamisesta (Weary ja Chua 2000). Venäläisessä tutkimuksessa vastasyntyneet rotat altistettiin stressille erottamalla ne emästään tunnin ajaksi ensimmäisenä ja toisena päivänä syntymän jälkeen (Butkevich ja Mikhailenko 2016). Osa rotista altistettiin myös tulehduskivulle ihonalaisen formaliini-injektion avulla. Tuloksissa 25 päivän ikäiset rotat olivat herkistyneet tulehduskivulle riippumatta siitä, oliko niille aiheutettu tulehduskipua päivän ikäisenä. Emästä vieroittaminen aiheutti rotanpoikasille stressiä, joka sai todennäköisesti aikaan hypotalamuksen aktivaation ja epäsuotuisia pitkäaikaisvaikutteita aivojen kehityksessä (Butkevich ja Mikhailenko 2016). Emosta erossa pitäminen johtaa herkistymiseen myös stressaaville tekijöille (Aisa ym. 2008). Aisa ym. (2008) totesivat, että emosta erossa pidettyjen vastasyntyneiden naarasrottien veren kortisolitasot olivat korkeammat kuin kontrollirotila. Myös vasikoilla ero emästä voi aiheuttaa stressiä ja vaikuttaa vasikoiden kehitykseen. Lypsylehmien vasikat vieroitetaan emästään yleensä ensimmäisen vuorokauden aikana (Flower ja Weary 2001). Pidempään emän kanssa olleiden vasikoiden on todettu olevan sosiaalisempia sekä kasvaneen paremmin, kuin aikaisin vieroitettujen, yksin kasvaneiden vasikoiden (Valníčková ym. 2015). Vanhempina vieroitettujen vasikoiden on todettu olevan myös leikkisämpiä, kuin aikaisin vieroitettujen lajitoveriensa (Flower ja Weary 2001, Valníčková ym. 2015). Myös vaikean poikimisen aiheuttaman stressin on todettu vaikuttavan vasikan elinvoimaisuuteen (Murray ym. 2016).

Leikkiminen on todettu hyväksi hyvinvointi-indikaattoriksi vasikoilla, sillä se vähenee epäsuotuisissa oloissa (Mintline ym. 2013). Heti syntymän jälkeen ryhmäkarsinassa pidettyjen vasikoiden on todettu olevan leikkisämpiä sekä aktiivisempia, kuin yksin pidettyjen vasikoiden (Valníčková ym. 2015). Vaikka toisen vasikan seura ei vastaa täysin vastasyntyneen vasikan luonnollista sosiaalista käyttäytymistä emän kanssa, on sen todettu vähentävän stressiä ja antavan mahdollisuuden kontaktiin lajitoverin kanssa (Duve ja Jensen 2012). Pareittain pidettyjen vasikoiden on todettu reagoivan vähemmän maidosta vieroittamiseen, kuin yksilökarsinoissa olevien vasikoiden, ja sen on todettu lievittävän vasikoiden stressiä (Bolt ym.

2017). Viiden päivän ikäisinä ryhmäkarsinoinhin laitettut vasikat lievittivät enemmän toistensa stressiä kuin 28 päivän ikäisinä yhdistetyt vasikat (Bolt ym. 2017). Yksilökarsinoissa pidetyt vasikat reagoivat uusiin asioihin voimakkaammin kuin ryhmäkarsinoissa pidetyt lajitoverit, mikä viittaa erilaiseen aivojen kehitykseen ja rajallisiin mahdollisuuksiin toteuttaa lajityypillistä käyttäytymistä (De Paula Vieira ym. 2012).

4.4. Varhain koetun kivun vaikutus kipuaistin kehittymiseen

Vastasyntyneenä koetun kivun on todettu muuttavan hermostoa ja se voi aiheuttaa pysyviä muutoksia kipuaistimuksessa. Aikaikkuna, jolloin koettu kipu voi aiheuttaa muutoksia hermostossa, vaihtelee lajien välillä (van den Bosch ym. 2017). Herkimmillään vastasyntynyt on kivun aiheuttamille pitkäaikaisille muutoksille, kun plasman glukokortikosteroiditasot (mm. kortisoli) ovat normaalia alhaisemmat ja kipusignaali saa aikaan vain pieniä muutoksia näissä pitoisuuksissa (Victoria ym. 2013). Rotilla kipuaistin muutoksille herkeimmäksi ajaksi todettiin ensimmäinen elinviikko. Naarasrottien on todettu olevan urosrottia herkempiä syntymän jälkeen koetun kivun aiheuttamille pitkäaikaisvaikutuksille (van den Bosch ym. 2017). Brown ym. (2015) tutkimuksessa vertailtiin vastasyntyneenä kastroitujen vasikoiden kasvua, tulehdusmuutoksia sekä käyttäytymismuutoksia kipulääkittynä sekä ilman ja tuloksia verrattiin kuuden kuukauden ikäisinä kastroituihin vasikoihin. Tutkimuksessa ei todettu selvää muutosta käyttäytymisessä tai veren tulehdusmuutoksissa kipulääkittyjen ja lääkitsemättömien vastasyntyneiden vasikoiden välillä. Mirra ym. (2018) totesivat yhtäläisiä kipureaktioita viikon ja neljän viikon ikäisillä vasikoilla. Vasikoiden ääreishermoston herkistymisestä nupoutuksen seurauksena on vain vähän tutkimusta (Mirra ym. 2018). Vasikoilla kivunarkuutta on kuitenkin todettu vielä kolme viikkoa nupoutuksen jälkeen ja herkistynyttä kivun tuntoa yhtä lailla viikon ikäisillä kuin vanhemmilla vasikoilla (Mirra ym. 2018, Adcock ja Tucker 2020).

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa vastasyntyneenä koetun kivun on huomattu vaikuttavan alentavasti eläimen kipukynnykseen, sekä heikentävän kivun ja stressin sietokykyä aikuisena (Butkevich ja Mikhailenko 2016). Dührsen ym. (2012) totesivat vastasyntyneillä rotilla formaliini-injektion aiheuttaman kivun ja stressin seurauksena apoptoosin eli solukuolemien

määrän lisääntyneen histologisissa näytteissä päälaki- sekä otsalohkojen alueella. Muutokset olivat merkittävämpiä alle neljän päivän ikäisillä formaliinille altistuneilla rotilla kuin yli viikon ikäisillä rotilla. Tutkimuksen toisessa osassa ennen formaliini-injektiota annetun morfiinin todettiin vähentävän solukuolemien määrää. Morfiinilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta kontrolliryhmän apoptoosiin. Myös mekaaninen trauma aiheuttaa vastasyntyneillä aivojen apoptoosin lisääntymistä monilla eri aivojen alueella (Bittigau ym. 1999). Kipu, trauma sekä opioidit suurina pitoisuuksina aiheuttavat hermosolujen rappeutumista, jonka seurauksena apoptoottinen aktiivisuus kasvaa (Bittigau ym. 1999, Dührsen ym. 2012). Syytä siihen, miksi vastasyntyneen aivot ovat herkemmät ei tiedetä. Mahdolliset eroavaisuudet myelinisoitumisessa, aivojen nesteen määrässä sekä geenien ilmentämisessä vaurioalueella vaikuttavat osaltaan vastasyntyneiden aivojen herkkyyteen (Bittigau ym. 1999).

5 NAUDAN KIPU

Kipu on yksi merkittävimmistä hyvinvointiongelmista tuotantoeläimillä (Gleerup ym. 2015a). Kivun arviointi on hyvin subjektiivista, riippuvaista klinikosta ja tuottajasta sekä epäsuorista arviointimenetelmistä (Viñuela-Fernández ym. 2007). Kipua voidaan arvioida elimistön fysiologisilla muutoksilla, kuten kohonneella veren kortisolipitoisuudella ja kohonneella hengitystiheydellä sekä sydämen lyöntitiheydellä. Käyttäytymismuutokset ovat fysiologisia arvoja helpompia havainnoida käytännössä tilalla ja ne kertovat eläimen kokemuksesta enemmän kuin fysiologiset muuttujat (Gleerup ym. 2015a). Fysiologiset mittarit kuten verinäyteanalyysit sekä sydämen lyöntitiheyden laskeminen vaativat kontaktia eläimen kanssa sekä välineistöä tutkimuksen suorittamiseksi (Weary ym. 2006). Niiden on todettu olevan epäspesifisempiä sekä herkempiä eläimen kokemalle stressille, kuin etäältä havaitut käyttäytymismuutokset (Gleerup ym. 2015a). Käyttäytymismuutoksia arvioitaessa tulee kuitenkin huomioida mahdolliset ympäristön vaikutukset, sillä esimerkiksi liukas alusta vaikuttaa naudan liikkumiseen ja varovaisuutta voi erehtyä luulemaan kivuksi (Weary ym. 2006).

Naudan kipuasteikossa arvioidaan kuutta eri kipuspesifistä elettä ja asentoa. Kiinnostuneisuus ympäristöstä, pään ja korvien asento, naaman ilme, reagointi lähestymiseen ja selän asento arvostellaan asteikolla nollasta kahteen (Gleerup ym. 2015a). Mikäli pisteytyksessä nauta saa enemmän kuin kolme pistettä, sen tulkitaan kärsivän kivusta. Muita muutoksia kipeän naudan käyttäytymisessä ovat esimerkiksi ontuminen, lisääntynyt makaaminen ja selän pyöristäminen (Gleerup ym. 2015, Stojkov ym. 2015). Ontuessaan eläin välttää painon laskemista kivuliaalle jalalle. Ontumisen tunnistamiseksi ja ontumakivun hoitamiseksi on nautoille kehitetty omia asteikoita (Shearer ym. 2013). Sprecherin ym. (1997) kehittämällä asteikolla nautojen kävelyä arvioidaan asteikolla yhdestä viiteen ontuman vakavuuden mukaan. Vakavasti ontuva nauta pyöristää selkäänsä voimakkaasti, välttää kipeän jalan laskemista maahan ja sen nouseminen on vaikeaa. Lisäksi liikkeessä arvioidaan naudan pään liikettä, askeleen pituutta, jalkojen koukistamista, sorkan laskemista maahan, halukkuutta liikkua sekä suoliluiden horisontaalista linjaa. Ontumisen on todettu heikentävän lehmien hedelmällisyyttä ja aiheuttavan taloudellista tappiota (Sprecher ym. 1997). Kroonisesti

ontuvien nautojen muutokset liikkumisessa sekä selän pyöristämisessä ovat korostuneempia kuin akuutisti ontuvilla naudoilla (Viñuela-Fernández ym. 2007). Akuutissa poikimisen jälkeisessä kohtutulehduksessa lehmät pyöristävät voimakkaasti selkäänsä rektaalipalpaation aikana, mikä on merkki viskeraalisesta kivusta (Stojkov ym. 2015). Selän pyöristäminen yhdistetään myös ruuansulatuskanavan sairauksiin, kuten traumaattiseen retikulooperitoniittiin sekä juoksutusmahan sairauksiin (Stojkov ym. 2015). Muutokset syömisessä johtuvat sairastuneen naudan ruokahalun heikkenemisestä. Märehtimisen väheneminen, anoreksia sekä maidon tuotannon lasku viittaavat lypsylehmillä kipuun (Rialland ym. 2014). Vasikoilla on aikuisille naudoille tyypillisiä kipuilmeitä, mutta niitä ei ole tieteellisesti kuvattu. Sorkkien ongelmia ei ole niin ikään kuvattu kirjallisuudessa pikkuvasioilla. Ontumia vasikoilla aiheuttaa erityisesti nivelten bakteeritulehdus, joka on yhdistetty riittämättömään vasta-ainepitoisuuteen syntymän jälkeen (Smith ja Ainsworth 2015).

Kroonista kipua on tutkittu vain vähän naudoilla ja vasikoilla (Molony ym. 1995, Casoni ym. 2019). Nautojen kivun arvioiminen on haastavaa, sillä ne eivät aina tuo esille kipukäyttäytymistä (Rutherford 2002). Käsittelyyn tottumaton eläin saattaa stressaantua tilanteesta ja aiheuttaa tuloksiin epäluotettavuutta (Gleerup ym. 2015a). Kivun havaitsemiseen vaikuttavat paljon tilan toimintamallit sekä lehmien päivittäinen tarkkailu (Kielland ym. 2010). Empaattisuus sekä asenne eläimiä kohtaan vaikuttavat osaltaan tilallisen käsitykseen eläinten kivusta sekä hoitomyönteisyyteen (Kielland ym. 2010). Kipulääkkeiden kehittämistä naudoille hankaloittaa tutkimustiedon vähäisyys kivun tunnistamisesta (Rialland ym. 2014). Taustalla voi olla myös taloudellisia syitä, sillä tuotantoeläimille ei haluta käyttää seuraeläimien tapaan kalliita lääkkeitä kustannussyistä (Viñuela-Fernández ym. 2007).

6 PIKKUVASIKAN KIPU JA SEN TUNNISTAMINEN

Pikkuvasikan kipua voidaan tutkia käyttäytymisen sekä fysiologisten mittareiden avulla. Tutkimusten mukaan käyttäytymismuutokset kivun arvioimisessa antavat riittävää tietoa vasikasta ja arviointi voidaan tehdä häiritsemättä vasikkaa (Heinrich ym. 2010). Fysiologisia mittareita käytettäessä vasikkaa ei voida arvioida etäältä. Vasikkaa joudutaan pitämään paikallaan lämpötilan mittaamisen, sydämen sykkeen laskemisen tai verinäytteen oton ajan, mikä voi vaikuttaa tuloksiin (Mirra ym. 2018). Stressihormoniksi luokitellun kortisolin erittymiseen vaikuttavat kivun lisäksi monet muut tekijät: stressaava näytteenottotilanne voi hetkellisesti nostaa veren kortisolipitoisuuksia ja antaa vääristyneitä tuloksia (Mirra ym. 2018). Tutkimuksissa on arvioitu vasikoiden käyttäytymistä sekä kivuliaiden toimenpiteiden jälkeen että infektiosairauksissa kuten ripulissa ja hengitystiesairauksissa (Todd ym. 2010, Hixson ym. 2018). Vasikoille nuorena tehtäviä toimenpiteitä ovat esimerkiksi nupoutus sekä kastraatio. Molemmat toimenpiteet ovat kivuliaita ja tutkitusti heikentävät vasikoiden hyvinvointia hetkellisesti (Mirra ym. 2018). Toimenpiteiden tarkoituksena on parantaa pitkällä aikavälillä vasikoiden käsiteltävyyttä ja karjan hyvinvointia (Heinrich ym. 2009). Nupoutuksessa sarven aiheet poltetaan sähkö- tai kaasukolvilla tai kemiallisesti käyttämällä sarven aiheita tuhoavaa kalsiumhydroksidipastaa (Winder ym. 2018). Kastratio voidaan suorittaa kirurgisesti, Burdizzo-pihdeillä tai kuminauhamenetelmällä (Molony ym. 1995). Molempia toimenpiteitä tehdään alle viikon ikäisille vasikoille (Molony ym. 1995, Mirra ym. 2018).

6.1 Kipu- ja sairauskäyttäytyminen

Kivuliaiden toimenpiteiden ja sairastumisen on todettu muuttavan vasikoiden käyttäytymistä (Hart 1988, Molony ja Kent 1997). Robertson ym. (1994) seurasivat vasikoiden käyttäytymistä kastraation jälkeen kiinnittäen huomiota erityisesti levottomuuteen, seisomistyyliin, jalalla potkimiseen, pään ja hännän heilutteluun sekä syömiseen ja märehtimiseen. Tutkimuksessa vasikoita seurattiin kolme tuntia toimenpiteen jälkeen ja liikkeet kirjattiin ylös tältä ajalta. Hännän heilutus puolelta toiselle laskettiin yhdeksi liikkeeksi ja jalan nostaminen kerran ylös yhdeksi liikkeeksi. Seisominen oli jaoteltu kolmeen luokkaan. Ensimmäiseen kategoriaan kuuluivat normaali kävely, syöminen, leikkiminen sekä seisominen normaalissa asennossa.

Toiseen kategoriaan kuuluivat epävakaa kävely tai seisominen, patsasmainen seisominen sekä seisominen takajalat suoristettuina taakse. Kolmanteen kategoriaan laskettiin toisen kategorian asentojen lisäksi potkiminen tai tömistely jaloilla sekä polvillaan makaaminen tai seisominen. Eniten kipuun liittyviä käytösmuutoksia todettiin kuminauhakiristyksellä kastroiduilla vasikoilla. Molony ym. (1995) seurasivat edellä mainittujen lisäksi jalkojen venyttelyä eteen tai taakse sekä epänormaaleita asentoja maatessa. He tutkivat myös kastraatiohaavoja ja pisteyttivät niitä turvotuksen ja tulehduksen laajuuden mukaan: 0 oli ei näkyvää turvotusta tai tulehdusta ja 3,5-5 voimakas märkäinen tulehdusreaktio. Marti ym. (2018) tutkivat myös kivespussien lämpötilaa, turvotusta sekä tulehdusmuutoksia viikon ikäisillä vasikoilla. Kuminauhatekniikalla kastroiduilla vasikoilla tulehdusmuutokset olivat merkittävämpiä ja haavan paraneminen kesti pidempään kuin kirurgisesti kastroiduilla vasikoilla.

Nupoutuksen jälkeen vasikoilla seurataan erityisesti pään ja korvien liikkeitä, pään raapimista, syömiskäyttäytymistä, juomiskäyttäytymistä sekä kiinnostusta ympäristöön (Heinrich ym. 2010, Mirra ym. 2018). Mintline ym. (2013) tutkivat vasikoiden leikkimiskäyttäytymistä nupoutuksen jälkeen. Leikkiminen on itseään palkitsevaa toimintaa, joka vähenee epäsuotuisissa tilanteissa, kuten kivun seurauksena. Tutkimuksessa vasikat vietiin erilliseen karsinaan, jossa seurattiin kanssakäymistä tuntemattoman vasikan kanssa kolme ja 27 tuntia nupoutuksen jälkeen. Tutkimuksessa videoitiin vasikoiden käyttäytymistä testikarsinassa: juoksemiskerrat, pukkaamiset sekä kontaktit päällä kirjattiin ylös. Leikkisimpiä nupoutuksen jälkeen olivat vasikat, jotka saivat toimenpiteen yhteydessä kipulääkettä sekä paikallispuudutetta. Ilman lääkitystä nupoutetut vasikat leikkivät selvästi muita ryhmiä vähemmän, mutta eroavaisuuksia nupoutettujen ja nupouttamattomien vasikoiden leikkimisessä ei todettu enää 27 tunnin kuluttua toimenpiteestä (Mintline ym. 2013). Käyttäytymismuutoksia on todettu nupoutuksen jälkeen sekä kipulääkityillä että lääkitsemättömillä vasikoilla (Heinrich ym. 2010). Käyttäytymismuutosten arvioinnissa voi olla paljon tapauskohtaisia eroavaisuuksia kuten erilaisia karjanhoitotapoja, jonka seurauksena käyttäytymisen arvioiminen kivun tunnistuksessa ei ole aina yksiselitteistä (Mirra ym. 2018).

Mirra ym. (2018) tutkimuksessa kipua arvioitiin viikon sekä neljän viikon ikäisillä vasikoilla fysiologisiin ja käyttäytymisparametreihin perustuvan moniulotteisen kipuasteikon avulla. Asteikon avulla havaittiin myös kroonista kipua kolmen viikon kuluttua nupoutuksesta. Visual analogue scalea (VAS) käytetään kivun arviointiin. Se on jatkuva asteikko suoralla linjalla, jossa koetun kivun voimakkuus kasvaa asteittain kivuttomuudesta kohti sietämätöntä kipua (Carlsson 1983). Asteikkoa on hyödynnetty arvioitaessa nupoutus- ja kastraatiokipua viikon ikäisillä vasikoilla (Meléndez ym. 2018, Mirra ym. 2018). Kirurgisesti kastroiduilla vasikoilla VAS tulos oli korkeampi kuin muilla menetelmillä kastroiduilla vasikoilla (Meléndez ym. 2018). Nupoutetuilla vasikoilla sekä viikon että neljän viikon ikäisillä vasikoilla VAS tulos nousi toimenpiteen aikana (Mirra ym. 2018). Meloksikaami ei vaikuttanut VAS-tulokseen, minkä epäiltiin johtuvan siitä, että tulehduskipulääkkeet eivät pysty vaikuttamaan korkean intensiteetin ärsykkeeseen tarpeeksi (Meléndez ym. 2018).

Vasikoiden liikkeitä ja käyttäytymistä voidaan seurata videokameroiden avulla, jolloin vasikat eivät häiriinny arviointia suorittavasta henkilöstä (Heinrich ym. 2010). Videokameroiden lisäksi Heinrich ym. (2010) sekä Marti ym. (2018) hyödynsivät vasikoiden takajalkaan kiinnitettyjä kiihtyvyyssmittareita liikkumisen ja makaamiskäyttäytymisen mittaamiseen. Nupoutuksen jälkeistä kipua voidaan myös tutkia von Frey -filamenteilla. Testillä voidaan havaita toimenpiteen aiheuttamaa allodyniaa poltettujen sarvenaiheiden ympärillä. Eri paksuiset filamentit lähettävät eri asteisia voimaimpulseja, joilla mitataan eläimen kipukynnystä ja aistiherkkyyttä (Machin ym. 2019). Testissä hyödynnetään eläimen luonnollista reaktiota vetäytyä pois kivun seurauksena (Mintline ym. 2013). Mittaaminen aloitetaan ohuimmalla filamentilla, joka aiheuttaa pienimmän voimaimpulssin ja filamenttien kokoa vaihdetaan suurempaan, kunnes eläin reagoi impulssiin (Mirra ym. 2018). Heinrich ym. (2010) käyttivät kipukynnyksen mittaamiseen paine-algometriä, jolla tutkittiin nupoutuksen jälkeistä kipua poltettujen sarvenaiheiden ympäriltä. Paine-algometri mittaa Newtonissa paineensietoa: kuinka suuri paine ylittää kipukynnyksen (Heinrich ym. 2010). Käytetty voima on suurempi kuin von Frey -filamenteilla (Mintline ym. 2013). Mittaus suoritettiin neljä tuntia toimenpiteen jälkeen (Heinrich ym. 2010). Mirra ym. (2018) käyttivät kivun arvioimiseen molempia menetelmiä sekä mittasivat myös sarvien lämpötilaa toimenpiteen jälkeen.

Casoni ym. (2018) tutkivat toimenpiteen aiheuttamaa hyperalgesiaa ja allodyniaa viikon ja neljän viikon ikäisenä nupoutetuilta vasikoilta kolmen kuukauden ajanjaksolla. Vasikoiden kivun arviointiin käytettiin VAS-asteikkoa, kvantitatiivista tuntokynnysmittausta, paine-algometriä sekä von Frey -filamentteja. Paine-algometriä käytettiin kipukynnyksen mittaamiseen ja von Frey -filamenteilla testattiin mekaanista allodyniaa. Lisäksi sähkö- ja laserstimulaatiolla mitattiin kipu- ja kolmoishermorefleksien reaktiokynnystä. Pitkäaikaista herkistymistä todettiin molemmissa koeryhmissä. Hyperalgesiaa todettiin vasikoilla vielä kolmen kuukauden kuluttua nupoutuksesta. Tutkimuksessa reilulla kolmasosalla nupoutetuista vasikoista todettiin krooninen herkistyminen ja näillä yksilöillä todettiin myös allodyniaa kaksi kuukautta toimenpiteen jälkeen.

Ripulin ja hengitystieinfektioiden kaltaisissa tulehdustiloissa eläimen elimistön immuunipuolustuksen aktivoituminen ja energian säästäminen muuttavat käytöstä (Hart 1988). Kipu muuttaa eläimen käyttäytymistä ja itse sairauteen liittyvää käyttäytymistä kutsutaan sairauskäyttäytymiseksi. Eläinten sairauskäyttäytymisessä kiinnostus ruokaan ja juomaan vähenee, eläin on apaattinen eikä ole kiinnostunut ympäristöstä. Sairauskäyttäytymisellä on kuitenkin oma tarkoituksensa: päämääränä on parantaa yksilön selviytymismahdollisuuksia. Paikallaan pysyminen vähentää energian kulutusta sekä lämmönhukkaa (Hart 1988). Tutkimuksissa on todettu interleukiini 1 vähentävän nälän tunnetta, minkä seurauksena tarve etsiä ruokaa vähenee (Hart 1988). Todd ym. (2010) tutkimuksessa seurattiin ripuliin sairastuneiden vasikoiden syömiskäyttäytymistä ja tulehduskipulääkkeen vaikutusta siihen. Vasikoiden maidon sekä rehun kulutusta, juomista, painon nousua, vieroitus painoa sekä ikää vertailtiin kipulääkityn ja kontrolliryhmän välillä syntymästä 56 päivän ikään asti. Maidon ja rehun kulutus vähenivät sairastuneilla vasikoilla, mutta kipulääkityiden vasikoiden paino nousi paremmin tutkimuksen aikana kuin lääkitsemättömillä vasikoilla. Sairastuneet vasikat toteuttivat sairauskäyttäytymistä ja viettivät vähemmän aikaa juoma-automaateilla sekä ruokintapöydän ääressä (Hixson ym. 2018).

Hixson ym. (2018) seurasivat *Mannheimia haemolyticae* altistuneiden vasikoiden juomiskäyttäytymistä, sosiaalista kanssakäymistä muiden vasikoiden kanssa sekä

kilpailukäyttäytymistä juoma-automaatilla. Vasikoita videoitiin kolme päivää altistumisen jälkeen. Vasikoille asennettiin myös kiihtyvyyssmittarit liikkumisen seurantaan varten. Hengitystietulehdukseen sairastuneet vasikat eivät olleet yhtä aktiivisia kuin terveet vasikat, sekä makasivat ja seisoivat paikoillaan enemmän. Theurer ym. (2013) seurasivat vieroitettujen vasikoiden käyttäytymistä takajalkaan asennetulla kiihtyvyyssmittarilla sekä korvaan kiinnitetyllä kolmiomittauslaitteella. Mittareiden avulla seurattiin vasikoiden liikettä karsinassa karsinan reunoille asennettuihin antureihin nähden. Tietokoneohjelman avulla laskettiin vasikan käyntejä ruokintapöydällä, rehuautomaatilla sekä makuualueella. Muuttujien avulla laskettiin vasikan käyttämä aika makaamiseen, syömiseen sekä liikkumiseen karsinassa. Sairastuneiden vasikoiden todettiin kuluttavan vähemmän aikaa rehuautomaatilla ja makaavan enemmän kuin terveiden kontrolloijakäyttöiden. Hengitystieinfektiossa lämpötilan nousun lisäksi sairauden vakavuutta voidaan arvioida kliinisten oireiden avulla: yskä, sierainvuoto, epänormaali hengitystyyppi, silmävuoto sekä korvien pitäminen alhaalla viittaavat infektiioon (Love ym. 2014).

Taulukko 1. Vasikan kivun arviointi. Lähteet Thüer ym. 2007, Heinrich ym. 2010, Becker ym. 2012, Pieler ym. 2013, Hixon ym. 2018, Meléndez ym. 2018, Mirra ym. 2018, Gladden ym. 2019, Lowe ym. 2019.

Käyttäytyminen	Ei kipua	Kivulias
Yleinen olemus	Kiinnostunut ympäristöstä	Vetäytynyt, erossa ryhmästä
Vuorovaikutteisuus	Kiinnostunut muista sekä tarkkailijasta	Hieman tai ei ollenkaan kiinnostunut muista
Asento	Pirteä, pää ylhäällä, selkä suorassa	Apaattinen, pää alhaalla, silmien kurtistaminen
Kehon ja karvapeitteen hoitaminen	Hoitaa itseään sekä muita	Vähentynyt sekä itsensä, että muiden hoitaminen
Makaaminen	Normaalisti	Epänormaalia, pää alhaalla, eristäytyneenä muista, kyljellään tai jalat suorina
Syömiskäyttäytyminen	Normaali ruokahalu, juo tarjottua maitoa ja vettä, sekä maistelee tarjottua rehua	Alentunut ruokahalu tai ei ruokahalua ollenkaan
Ääntely	Ei ääntelyä	Ääntelyä ja valitusta
Leikkiminen	Vasikka juoksee tai hyppii yksin tai toisen kanssa	Ei leiki tai hypi
Ympäristön tutkiminen	Haistelee, nuolee, pureskelee, hankaa tai työntää esineitä jalalla tai turvallaan	Ei ole kiinnostunut ympäristöstä
Muut sosiaaliset käyttäytymiset	Pään raapimista, pään ja posken lepuuttamista toisen vasikan päällä, imemistä ja haistelua	Ei sosiaalista käyttäytymistä

6.2 Fysiologiset parametrit

Fysiologisilla parametreilla mitataan tulehduksen ja kivun aiheuttamia muutoksia elimistössä. Verestä voidaan mitata kortisolin nousua, verisolujen määrää sekä muita kipuun liitettyjä välittäjäaineita ja proteiineja kuten substanssi P:tä ja akuutin vaiheen proteiineja (Brown ym. 2015, Mirra ym. 2018). Vasikan peruselintoiminnot kuten kohonnut sydämen lyöntitiheys, kiihtynyt hengitys, hengitystyyppi sekä ruumiin lämpötila antavat myös viitteitä kivusta (Mirra ym. 2018). Verenpaineen tiedetään nousevan kivun ja stressin takia sympaattisen hermoston

aktivoitumisen seurauksena. Vasikoilla verenpaineen nousua nupoutuskivun arvioimisessa ei ole tutkittu (Mirra ym. 2018).

Plasman kohonnut kortisolipitoisuus viittaa vasikan kokemaan stressiin ja kipuun (Molony ym. 1995). Kivuliaat toimenpiteet, kuten kastraatio ja nupoutus, aiheuttavat äkillistä kipua vasikoille (Molony ym. 1995, Faulkner & Weary 2000). Plasman kortisolipitoisuuden on todettu nousevan noin 20 minuuttia toimenpiteen jälkeen ja laskevan takaisin normaalille tasolle kahden tunnin kuluessa (Molony ym. 1995, Thüer ym. 2007). Kortisolitasoja voidaan mitata erityisellä proteiineja sitovalla menetelmällä ja kortisoli erotellaan plasmasta etyyliasetaatilla (Hudson ym. 1976). Menetelminä voidaan myös käyttää erilaisia immuunimäärityksiä kuten modifioitua immuunimääritystä, radioimmunoanalyysiä tai eri entsyymien immuunimäärityksiä (Robertson ym. 1994, Thüer ym. 2007, Kleinhenz ym. 2017).

Vastasyntyneen terveen vasikan plasman kortisolipitoisuus on 116 ng/ml ja päivänikäisenä 26 ng/ml (Hudson ym. 1976). Kortisolitasot laskevat syntymän jälkeen ja saavuttavat 3-4 viikon ikäisinä saman tason kuin aikuisilla (Mirra ym. 2018). Yli kuukauden ikäisillä vasikoilla veren kortisolipitoisuuden on mitattu olevan alle 10 ng/ml (Hudson ym. 1976, Thüer ym. 2007). Burdizzo-menetelmällä kastroitujen vasikoiden kortisolitasot nousivat 25 ng/ml kahdenkymmenen minuutin kuluessa toimenpiteestä, kun toimenpiteeseen ei käytetty paikallispuudutetta. Paikallispuudutetta saaneiden vasikoiden kortisolipitoisuudet nousivat keskimäärin 15 ng/ml (Thüer ym. 2007). Vastasyntyneiden vasikoiden kortisolipitoisuudet ovat tutkitusti korkeammat kuin vanhemmilla vasikoilla johtuen HPA-akselin aktivoitumisesta synnytyksen käynnistyttyä (Molony ym. 1995, Pearson ym. 2019b).

Syljen kortisolipitoisuutta on myös mitattu ja tutkittu sen soveltuvuutta kivun ja stressin tunnistamiseen (González ym. 2010). Näyte kerätään puuvillapuikolla posken sisäpinnalta ja jäädytetään -20 °C:een (Meléndez ym. 2018). Näytteet tutkitaan entsyymi-immunoanalyyysillä (Pieler ym. 2013). Kortisolipitoisuuksien on todettu nousevan tunti kastraation jälkeen sekä viikon ikäisillä että kuukauden ikäisillä vasikoilla (Pieler ym. 2013, Meléndez ym. 2018). Vastasyntyneiltä vasikoilta tutkituista näytteistä todettiin korkeat syljen kortisolipitoisuudet heti syntymän jälkeen (Nagel ym. 2016). Pitoisuudet olivat matalammat

viikon ennenaikaisina syntyneillä vasikoilla kuin täysiaikaisilla vasikoilla, mikä voi johtua viimeisellä viikolla tapahtuvasta autonomisen hermoston lopullisesta kypsymisestä (Nagel ym. 2016). Kortisolin mittaus on yleisimpiä toimenpiteitä kivun arvioimisessa, mutta tulokseen vaikuttavat kivun lisäksi monet muut tekijät (Mirra ym. 2018). Esimerkiksi stressaava tilanne, rauhoitteet ja vuorokausivaihtelu vaikeuttavat tulosten tulkitsemista (Pieler ym. 2013, Winder ym. 2018). Kortisoli on mahdollisesti parempi stressin kuin kivun arvioimisessa (Mirra ym. 2018). Pitkäaikaisen kivun arvioinnissa kortisolin mittaaminen ei anna luotettavia tuloksia. Kuminauhakastraation on todettu aiheuttavan pitkäaikaista kipua vasikoille käyttäytymismuutosten perusteella (Molony ym. 1995), mutta tutkimuksissa kortisolipitoisuudet laskivat normaalitasolle kuusi tuntia toimenpiteen jälkeen (Thüer ym. 2007).

Kortisolin lisäksi verestä voidaan arvioida myös muita kipuun sekä tulehdukseen viittaavia muutoksia. Verisoluista voidaan mitata valkosolupitoisuutta, neutrofiilejä, eosinofiilejä sekä punasolujen määrää (Molony ym. 1995, Brown ym. 2015). Muita kivun ja tulehduksen merkkejä ovat substanssi P, akuutin vaiheen proteiinit (kuten haptoglobiini), interleukiini 6, interferoni- γ sekä tuumorinekroositekijä- α (TNF) (Brown ym. 2015, Meléndez ym. 2018). Neutrofiilien määrän kasvu suhteessa lymfosyytteihin kertoo stressaavasta tai traumaattisesta toimenpiteestä (Brown ym. 2015). Substanssi P:n, haptoglobiinin, interleukiini-1 β , interleukiini-6 sekä TNF voivat olla tarkempia parametreja kivun tunnistuksessa kuin kortisoli, joka siis voi nousta herkästi myös ympäristön stressitekijöiden seurauksena (Mirra ym. 2018). Brown ym. (2015) totesivat neutrofiili-leukosyyttisuhteen (N:L) kasvavan enemmän vieroitetuilla vasikoilla neljäntoista päivän ajanjaksolla kastration jälkeen kuin heti syntymän jälkeen kastroiduilla vasikoilla. Suhde nousi erityisesti kuusi tuntia toimenpiteen jälkeen. TNF-pitoisuuksien todettiin olevan korkeampia neljän viikon ikäisillä vasikoilla kuin viikon ikäisillä, tosin normaaliarvoja eri ikäisillä vasikoilla ei ole tutkittu (Mirra ym. 2018).

Haptoglobiini on maksan tuottama akuutin vaiheen proteiini, jota eritetään erityisesti tulehdustiloissa immuunipuolustuksen reagoidessa stressiin, traumaan tai tulehdukseen (Brown ym. 2015). Haptoglobiinin määrittämiseen voidaan käyttää fotometristä analyysiä

(Pearson ym. 2019b). Meléndez ym. (2018) eivät havainneet haptoglobiinin nousua kastration jälkeen viikon ikäisillä vasikoilla. Brown ym. (2015) taas totesivat haptoglobiinin nousevan vieroitusikäisinä kastroiduilla vasikoilla kontrolliin nähden. Kipulääkityillä vasikoilla nousu oli lievempi kuin lääkitsemättömillä vasikoilla. Pearson ym. (2019b) eivät todenneet avustetusti syntyneillä vasikoilla eroa haptoglobiinin määrässä kipulääkittyjen ja lääkitsemättömien välillä. Vastasyntyneillä haptoglobiinin vähäinen nousu voi johtua epäkypsästä tulehdusreaktiosta (Pearson ym. 2019b). Alle viikon ikäisillä vasikoilla kastratio ei nostanut veren haptoglobiinin määrää kuten kuuden kuukauden ikäisillä vasikoilla (Brown ym. 2015). Brown ym. (2015) arvioivat toimenpiteen aiheuttaman stressin olevan vähäisempi nuoremmilla vasikoilla. Mirra ym. (2018) totesivat Brown ym. (2015) tutkimuksesta poiketen korkeampia haptoglobiini arvoja viikon ikäisillä vasikoilla nupoutuksen jälkeen verrattuna neljän viikon ikäisiin. Vasikoiden haptoglobiinille ei ole viitearvoja ja iän vaikutusta sen pitoisuuksiin on tutkittu vähän, minkä takia luotettavuus kivun arvioimisessa ei ole vakiintunut (Knowles ym. 2000, Mirra ym. 2018).

Kipureseptorien aktivoituminen vapauttaa elimistössä prostanoideja. Merkittävimpiä kipusignaalin liittyviä prostanoideja ovat prostaglandiini E_2 sekä PGI_2 (Fraccaro ym. 2013). Tulehduskipulääkkeet estävät näiden muodostumista tulehdusalueella (Barnett ym. 2003). Prostaglandiinit E_2 ja PGI_2 ovat merkki kivusta elimistössä (Takada ym. 2007). Ääreishermostossa prostanoidien vapautuminen tapahtuu pääasiassa COX-1-entsyymien kautta ja myöhemmin geenien ilmentymisen jälkeen pääentsyymi on COX-2 (Takada ym. 2007).

Substanssi P on neuropeptidi, joka vapautuu stressin ja kivun vaikutuksesta (Simões ym. 2018). Sitä muodostetaan yhdessä takajuuren hermosolmun osassa ja se vaikuttaa kivun välitykseen ja sileiden lihasten supistumiseen. Kohonneet pitoisuudet on yhdistetty akuuttiin ja krooniseen tulehdukseen, astmaan sekä riippuvuuteen (Simões ym. 2018). Substanssi P:tä voidaan tutkia radioimmunoanalyysillä (Meléndez ym. 2018). Kirurgisesti kastroiduilla 4–6 kuukauden ikäisillä vasikoilla tämä todettiin hyödylliseksi biomarkeriksi kivun tunnistuksessa (Meléndez ym. 2019). Viikon ikäisenä kastroiduilla vasikoilla kipulääkittyjen substanssi P -arvot olivat alhaisemmat kuin lääkitsemättömillä (Meléndez ym. 2018). Meloksikaamin on todettu

vähentävän substanssi P:n määrää seitsemän päivän ikäisillä vasikoilla kastration jälkeen (Meléndez ym. 2018), kun taas Kleinhenz ym. (2017) eivät todenneet fluniksiinin valeluliuksella olevan vaikutusta substanssi P:hen nupoutuksen jälkeen noin kahden kuukauden ikäisillä vasikoilla. Kaikissa tutkimuksissa tulehduskipulääke ei ole vaikuttanut veren substanssi P:n tasoihin, joten se on vielä epävarma parametri kivun arvioinnissa (Pearson ym. 2019b). On kuitenkin muistettava, että kipujärjestelmä toimii kokonaisuutena. Yksittäisen hermosolun tai välittäjäaineen tutkiminen ei aina kerro koko järjestelmän toimivuudesta (Kalso ym. 2018).

7 MAHDOLLISUUDET HOITAA VASIKAN KIPUA

7.1 Tulehduskipulääkkeet

Suomessa naudoille hyväksyttyjä tulehduskipulääkkeitä ovat meloksikaami, ketoprofeeni, karprofeeni sekä fluniksiini (Ruokavirasto). Meloksikaami on vasikoilla yleisimmin käytetty tulehduskipulääke ja se on hyväksytty myös useissa Euroopan maissa sekä Kanadassa (Cagnardi ym. 2017) mutta ei Yhdysvalloissa (Coetzee ym. 2009). Se on COX-2-spesifinen eli estää enemmän COX-2- kuin COX-1-entsyymin toimintaa (Del Tacca ym. 2002). Sen vaikutusta tulehduskipuun sekä leikkauksen jälkeiseen kipuun on tutkittu monilla eläimillä (Roughan ym. 2016, Cagnardi ym. 2017).

Meloksikaamin eri annostelureittien vaikutusta puoliintumisajan pituuteen on tutkittu sekä ei märehdivillä että märehdivillä vasikoilla (Coetzee ym. 2009, Mosher ym. 2012, Shock ym. 2020). Letkulla suun kautta annettuna puoliintumisajaksi on todettu vasikalla 27,5 tuntia ja laskimonsisäisesti annosteltuna keskimäärin 20,5 tuntia (Coetzee ym. 2009). Fraccaro ym. (2013) totesivat kuukauden ikäisillä vasikoilla suun kautta annetun meloksikaamin puoliintumisajaksi 16,7 tuntia. Puoliintumisaikojen todettiin olevan pidemmät kuin laskimonsisäisesti annostellulla meloksikaamilla, jonka puoliintumisaika vasikoilla oli 20,3 tuntia ja Välimeren puhvelivasikoilla 21,5 tuntia (Coetzee ym. 2009, Cagnardi ym. 2017). Shock ym. (2020) totesivat antotavasta riippuen eri pituisia puoliintumisaikoja meloksikaamilla lääkityillä, ripuliin sairastuneilla alle kuukauden ikäisillä vasikoilla. Maidon mukana juotetulla nestemäisellä meloksikaamilla puoliintumisajaksi laskettiin 136 tuntia. Elektrolyyttiliuoksen mukana juotetun meloksikaamin puoliintumisaika oli 85,2 tuntia ja suoraan suuhun annosteltuna 56,8 tuntia. Seerumin maksimikonsentraatio jäi matalimmaksi nahan alle annosteltuna (C_{\max} 2,1) ja oli korkein suun kautta annosteltuna (C_{\max} 4,3) (Shock ym. 2020). Pitkä puoliintumisaika elimistössä mahdollistaa lääkkeen harvemman annostelun ja pidempiaikaisen kivunlievityksen (Heinrich ym. 2009). Kipua lievittääkseen lääkkeen tulee myös imeytyä ja levitä elimistössä. Coetzee ym. (2009) totesivat suun kautta annostellun meloksikaamin hyötyosuuden olevan erinomainen märehdivillä vasikoilla oikealla annoksella annosteltuna.

Mosher ym. (2012) vertailivat eroja meloksikaamin imeytymisessä ja farmakokinetiikassa juottamalla ja letkuttamalla vasikoille kipulääkettä. Seerumin maksimikonsentraatio (C_{\max}) oli pienempi ryhmällä, joka sai kipulääkkeen maidon mukana. Imeytymiseen voi vaikuttaa juoksutusmahan sisällön pH, joka nousee vasikan juodessa maitoa. Maidon mukana annettuna elimistöön ei saada lääkettä yhtä suuria pitoisuuksia kuin letkutettuna (Mosher ym. 2012). Shock ym. (2020) totesivat, että C_{\max} oli suurempi ja imeytyminen elimistöön nopeampaa maidon mukana juotetulla meloksikaamilla kuin suoraan suuhun tai elektrolyyttiliuoksen kanssa annetulla meloksikaamilla. Lisää tutkimustietoa tarvitaan, jotta voidaan selvittää maidon juoton ajankohdan merkitystä kipulääkkeen imeytymiseen (Mosher ym. 2012). Plasman korkein lääkepitoisuus suun kautta annetulla meloksikaamilla todettiin 11 tuntia annostelun jälkeen (Coetzee ym. 2009, Shock ym. 2020). Jotta vasikka saisi riittävän kivunlievityksen, tulisi kipulääke annostella 12 tuntia ennen operaatiota (Coetzee ym. 2009). Suun kautta annosteltu meloksikaami on helpompi ja vähemmän stressiä aiheuttava vaihtoehto vasikoille kuin suoneen annosteltava kipulääke (Coetzee ym. 2009). Suun kautta annettuna meloksikaamin imeytyminen vaihtelee ruuansulatuskanavan sisällön ja ensikierron metabolian mukaan. Ihon alle annostellulla meloksikaamilla saadaan nopeampi ja kontrolloidumpi imeytyminen elimistöön kuin suun kautta annosteltuna (Meléndez ym. 2019).

Meloksikaami metaboloidaan maksassa ja eritetään elimistöstä sapon ja virtsan mukana (Del Tacca ym. 2002). Metabolia tapahtuu maksassa peroksidaasin kautta CYP-entsyymien avulla (Mosher ym. 2012). Mahdollisia haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeillä ovat mahasuolikanavan ärsytys, mahahaavat sekä sydän- ja verisuoniongelmat (Gajraj ja Joshi 2005), mutta niitä ei ole tutkittu naudoilla (Gladden ym. 2019). Vaikka tulehduskipulääkkeillä on haittavaikutuksia, useat tutkimukset kuitenkin puoltavat tulehduskipulääkkeiden hyötyä lisäämällä kipeiden eläinten ruokahalua ja vähentämällä kipuun liitettyä käyttäytymistä (Heinrich ym. 2010, Todd ym. 2010, Hixson ym. 2018).

Yhdysvalloissa ainoa sallittu tulehduskipulääke naudoille on fluniksiini (Fraccaro ym. 2013). Fluniksiini on epäspesifinen syklo-oksigenaasiantagonisti, joten se vaikuttaa yhtä lailla sekä COX-1- että COX-2-entsyymeihin (Fraccaro ym. 2013). Fluniksiini ärsyttää kudoksia, joten se on

annosteltava laskimonsisäisesti. Lihakseen annosteltuna se aiheuttaa voimakasta ärsytystä kudoksissa (Pyörälä ym. 1994). Markkinoille on tuotu myös iholle annosteltava fluniksiini-valmiste, joka levitetään selkärangan alueelle ja se imeytyy ihon läpi. Annostelu on helpompaa ja kivuttomampaa kuin injektiovalmisteiden anto (Kleinhenz ym. 2018).

Suonensisäisesti annostellun fluniksiinin puoliintumisajaksi kahden kuukauden ikäisillä vasikoilla on todettu olevan hieman alle kuusi tuntia ja kahdeksan kuukauden ikäisillä vasikoilla kolme ja puoli tuntia. Fluniksiinin poistuminen elimistöstä oli hitaampaa nuoremmilla vasikoilla ja vaikutti siten pidentävästi myös lääkkeen puoliintumisaikaan ja molekyylin keskimääräiseen elinikään elimistössä (Kleinhenz ym. 2018). Kuuden kuukauden ikäisillä vasikoilla suonensisäisesti annostellun fluniksiinin puoliintumisajaksi on tutkimuksissa todettu kuusi tuntia (Fraccaro ym. 2013). Eroa puoliintumisajoissa ei havaittu iholle annosteltavalla fluniksiinilla (Kleinhenz ym. 2018). Fluniksiinin on todettu alentavan suonensisäisesti annosteltuna tehokkaammin prostaglandiinien määrää elimistössä verrattuna meloksikaamiin. Tämä johtuu siitä, että fluniksiini on epäspesifinen COX-estäjä toisin kuin meloksikaami (Fraccaro ym. 2013). Iholle annosteltuna fluniksiini ei alentanut merkittävästi plasman kortisolitasoja, eikä sen nähty riittävän nupoutuksen jälkeisen kivun lievitykseen (Kleinhenz ym. 2017). Suonensisäisesti annosteltuna fluniksiini laski selvästi vasikoiden kortisolipitoisuuksia veressä kontrolliryhmään verrattuna, mikä kertoo paremmasta kivunlievitystehosta (Huber ym. 2013).

Fluniksiinin annostelusta on hyötyä ripulivasikoille, joilla todetaan verta ulosteessa (Barnett ym. 2003). Tulehduskipulääkkeellä pystytään katkaisemaan tulehduskierre suolistossa, joka on seurausta limakalvon tuhoutumisesta ja toksiinien pääsystä elimistöön (Barnett ym. 2003). Myös meloksikaamin on todettu parantavan ripulivasikoiden ruokahalua ja siten yleistä kuntoa (Todd ym. 2010). Epäspesifisten tulehduskipulääkkeiden on todettu ihmisillä aiheuttavan haittavaikutuksina erityisesti mahasuolikanavan oireita, kuten närästystä, mahakipuja, mahahaavoja sekä mahasuolikanavan verenvuotoa (Del Tacca ym. 2012). Naudoilla tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia mahasuolikanavaan ja mahahaavoihin ei ole tutkittu. Haittavaikutuksia todetaan tutkimuksissa, joissa tulehduskipulääkettä on käytetty pitkiä ajanjaksoja isoilla annoksilla, eikä riski ole yhtä suuri normaalilla kerta-annoksella

(Gladden ym. 2019). Todd ym. (2010) eivät todenneet meloksikaamin aiheuttaneen haittavaikutuksia vasikoille. Tulehduskipulääkkeiden tiedetään aiheuttavan munuaisvaurioita, jolloin käyttöä kuivuneilla vasikoilla tulee harkita (Shock ym. 2020).

Milligan ym. (2004) tutkivat ketoprofeenin vaikutusta nupoutuskivun lievitykseen alle kahden viikon ikäisillä vasikoilla. Tutkimuksessa todettiin lievä veren kortisolitasen lasku kolme tuntia toimenpiteen jälkeen kipulääkityillä vasikoilla. Lääkityn ja kontrolliryhmän välillä ei havaittu käyttäytymisessä muutoksia, kuten korvien ja pään heiluttelua. Kun ketoprofeenia annettiin maitoon sekoitettuna 4–8 viikon ikäisille vasikoille kerran ennen nupoutusta sekä kaksi ja seitsemän tuntia toimenpiteen jälkeen, todettiin pään sekä korvien heiluttamisen olevan selkeästi vähäisempää kuin kontrolliryhmällä. Useamman kerran annosteltuna ketoprofeeni antoi riittävän kivunlievityksen nupoutuksen jälkeen (Faulkner ja Weary 2000). Gladden ym. (2019) tutkivat ketoprofeenin vaikutusta vastasyntyneen vasikan elinvoimaisuuteen. Vasikan asentoa maata, yrityksiä nousta seisomaan sekä liikkumista ja leikkimistä arvioitiin avustetusti ja avustamatta syntyneillä vasikoilla. Kipulääkityksen todettiin lisäävän vasikoiden sekundaarista käyttäytymistä kuten leikkimistä sekä sosiaalisia kanssakäymisiä muiden lajitoverien kanssa. Avustetusti syntyneet vasikat, jotka saivat ketoprofeenia kävelivät enemmän kuin kontrolliryhmän vasikat. Pearson ym. (2019b) totesivat meloksikaamin parantaneen vastasyntyneiden liharotuisten vasikoiden päivittäistä painon nousua, mutta eivät havainneet vaikutusta kivun fysiologisiin mittareihin eikä passiivisen immunitetin syntyyn.

7.2 Puudutteet

Paikallispuudutteita käytetään nupoutuksessa ja kirurgisissa toimenpiteissä vähentämään kipua toimenpiteen aikana (Thüer ym. 2007, Mirra ym. 2018). Se on halpa ja turvallinen tapa, ilman yleisanestesian sisältämiä riskejä (Thüer ym. 2007). Paikallispuudutteet estävät ionikanavien toiminnan, jolloin hermoimpulssien kulkeminen ääreishermostossa estyy (Butterworth ja Strichartz 1990). Puudutteen vaikutusaika on lyhyt, eikä se hillitse toimenpiteen aiheuttamaa paikallista tulehdusreaktiota kuten tulehduskipulääkkeet (Van der Saag ym. 2018). Paikallispuudutteiden on tutkimuksissa todettu vähentävän nupoutuksen

aiheuttamaa stressireaktiota kahdesta neljään tuntia toimenpiteen jälkeen (Milligan ym. 2004). Niiden on todettu vähentävän myös kastraation aiheuttamaa akuuttia kipua, mutta ne eivät estä kroonisen kivun syntyä (Thüer ym. 2007). Useissa tutkimuksissa on todettu paikallispuudutteen vähentävän vasikoiden kipukäyttäytymistä sekä viivästyttävän veren kortisolipitoisuuden nousua toimenpiteen jälkeen (Thüer ym. 2007, Winder ym. 2018).

Vasikoilla tutkimuksissa on käytetty paikallispuudutteena lidokaiinia, joka on alun perin ihmiskäyttöön kehitetty lääke. Suomessa prokaiini on naudoille ensisijaisena käytettävä puudute, ja lidokaiinia voi käyttää puudutteena vain prokaiinin käytön ollessa vasta-aiheista (Ruokavirasto). Puudutusaineiden farmakokinetiikkaa ei ole tiettävästi tutkittu vasikoilla. Lidokaiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu lampailla (Morishima ym. 1979). Morishima ym. (1979) totesivat lidokaiinin puoliintumistajan olevan pidempi vastasyntyneillä karitsoilla kuin aikuisilla uuhilla, mikä johtui todennäköisesti puudutteen paremmasta jakautumisesta elimistöön. Lääkemolekyylien jakautuessa laajasti elimistöön pienempi osa niistä saapuu kerralla metaboloitavaksi, mikä pidentää puoliintumisaikaa. Lidokaiinin metabolia maksassa todettiin olevan yhtä tehokas vastasyntyneellä sekä aikuisella lampaalla. Puudutteen laajemman elimistöön jakautumisen lisäksi munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma oli vastasyntyneillä tehokkaampaa kuin aikuisilla. Lidokaiinin puoliintumisaika vastasyntyneellä karitsalla oli 50 minuuttia.

7.3 Muut lääkkeet

Gabapentiini on kouristusten estoon ja kivulle herkistymisen hoitoon käytetty lääke (Hurley ym. 2002). Sillä on todettu kroonista ja hermokipua lievittäviä ominaisuuksia niin eläimillä kuin ihmisillä (Fraccaro ym. 2013). Eläintutkimuksissa sen on todettu vähentävän hermovaurioista, leikkaushaavasta, tulehdusvauriosta sekä formaliinin aiheuttamasta vauriosta johtuvaa yliherkkyyttä (Hurley ym. 2002). Gabapentiinin on todettu saavuttavan korkeampia pitoisuuksia elimistössä yhdistettynä tulehduskipulääkkeeseen, kuten meloksikaamiin tai naprokseeniin (Hurley ym. 2002). Suomessa gabapentiinin käyttö ei ole sallittua tuotantoeläimille (Ruokavirasto), mutta sitä on tutkittu ulkomailta vasikoilla (Fraccaro ym. 2013).

Tramadolia käytetään lääketieteessä vaativissa kiputiloissa akuutin ja kroonisen kivun hoitoon. Sitä käytetään lievän ja keskivaikean kivun hoitoon esimerkiksi keisari- sekä sydänleikkauksissa. Tramadolia käytetään myös pieneläimillä. Tramadolín on todettu lievittävän kipua kahdella tavalla: myy-opioidireseptoreiden kautta sekä noradrenaliinin kautta, sillä se estää noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa. Vasikoilla sen on todettu vähentävän nupoutuksen jäkeistä kipua laskimonsisäisesti annosteltuna. Vaikutus alkoi noin puoli tuntia toimenpiteen jälkeen ja vähensi vasikoiden korvien sekä pään heiluttelua verrattuna lääkitsemättömiin vasikoihin. Suonensisäisen tramadolín todettiin olevan tehokkaampi nupoutuskivun hallinnassa kuin peräpuikolla annostellun (Braz ym. 2012). Tramadolín on todettu pidentävän epiduraalipuudutuksen kestoa naudoilla käytettäessä yhdessä lidokaiinin kanssa (Bigham ym. 2010). Tramadolia ei ole Suomessa rekisteröity tuotantoeläimille (Ruokavirasto).

Opioidit, ketamiini sekä alfa-2-agonistit lievittävät kipua vaikuttamalla keskushermostoon. Ne toimivat samalla myös rauhoitteina sekä nukutusaineina (Viñuela-Fernández ym. 2007). Ksylatsiini on yleisin naudoilla käytetty rauhoite. Sitä käytetään naudoilla rauhoitteena pienien toimenpiteiden helpottamiseksi sekä vasikoilla rauhoitteena esimerkiksi nupoutuksessa ja kastroatiossa (Ede ym. 2019). Ksylatsiini annostellaan useimmiten laskimoon tai lihakseen. Viikon ikäisillä vasikoilla tehdyssä tutkimuksessa nahan alle annosteltuna saavutettiin vastaava anestesian taso kuin lihakseen pistettynä (Ede ym. 2019). Ksylatsiini lamaannuttaa keskushermoston toimintaa, minkä seurauksena sydämen lyöntitiheys sekä hengitystiheys alenevat. Ksylatsiini alentaa ruumiinlämpöä ja altistaa vasikat aikuisia nautoja herkemmin hypotermialle. Komplikaatiot ovat mahdollisia, mikäli anestesiaa ei valvota riittävästi (Ede ym. 2019).

Opioidit lievittävät kipua ja lamaavat keskushermostoa ja toimivat rauhoitteina. Ne sitoutuvat elimistön myy-, kappa- ja sigmareseptoreihin ja estävät kipusignaalin välittymisen (Coetzee ym. 2014). Opioidien käyttö tuotantoeläimillä on vähäistä kustannussyistä (Anderson ja Edmondson 2013). Suomessa opioideja ei ole rekisteröity tuotantoeläinten käyttöön, mutta kaskadilainsäädännön perusteella hevosille rekisteröityjä valmisteita voidaan käyttää

(Ruokavirasto). Opioidien vähäinen käyttö naudalla rajoittuu hyödyntämiseen anestesiassa ketamiinin ja ksylatsiinin lisänä (Anderson ja Edmondson 2013). Vasikoilla synteettisen opioidin nalbufiinin on todettu vähentävän vain lievästi kastraation aiheuttamaa kipua (Coetzee ym. 2014).

Ketamiini on N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -reseptorin vastavaikuttaja ja sitä käytetään nukutusaineena naudoilla erityisesti ksylatsiinin kanssa (Anderson ja Edmondson 2013). Suonensisäisesti annosteltuna sen on todettu aiheuttavan kivunlievityksen lisäksi sekavuutta muutaman kuukauden ikäisille vasikoille (Baldridge ym. 2011). Ketamiinin teho kivunlievittäjänä yksin on heikko, mutta sen on todettu vähentävän herkistymistä leikkauksen jälkeen (Kalso ym. 2018). Ketamiinin on myös todettu vähentävän leikkauksen jälkeisten opioidien tarvetta, mikä vähentää opioidien aiheuttamia haittavaikutuksia (Kalso ym. 2018). Yhdistettynä ksylatsiiniin ja opioidiin, kuten butorfanoliin saadaan aikaan tajunnan alenemista, jota hyödynnetään erityisesti kirurgisissa toimenpiteissä (Anderson ja Edmondson 2013).

8 KIVULIAIDEN TOIMENPITEIDEN AIHEUTTAMA KIPU JA SEN HOITAMINEN

8.1 Nupoutus

Nupoutuksen tarkoituksena on lisätä karjan ja karjanhoitajan turvallisuutta estämällä sarvista mahdollisesti aiheutuvat vahingot (Thompson ym. 2017). Toimenpide tehdään pääsääntöisesti alle kolmen kuukauden ikäisille vasikoille (Faulkner ja Weary 2000). Sarvenaiheiden tuhoaminen aiheuttaa kudostuhoa ja paikallisen tulehduksen (Mirra ym. 2018). Paikallinen tulehdus sekä itse toimenpide aiheuttavat vasikalle stressiä, joka ilmenee veren kortisolipitoisuuden nousuna ja käyttäytymismuutoksina (Heinrich ym. 2010). Heinrich ym. (2009) totesivat, että korvien heiluttelu on paras merkki vasikan kokemasta kivusta nupoutuksen jälkeen. Korvien heiluttelun lisäksi levottomuus, pään raapiminen sekä pään heiluttelu ovat merkkejä kivusta (Faulkner ja Weary 2000, Mirra ym. 2018).

Ketoprofeenin sekä meloksikaamin on todettu vähentävän pään ja korvien heiluttelua nupoutuksen jälkeen (Faulkner ja Weary 2000). Meloksikaamia saaneiden vasikoiden on todettu olevan vähemmän aktiivisia ensimmäisen kuuden tunnin ajan toimenpiteen jälkeen, jolloin kipulääkkeen vaikutus auttoi vasikoita lepäämään. Lääkitsemättömät kontrollivasikat, jotka eivät saaneet tulehduskipulääkettä olivat aktiivisempia, eivätkä pystyneet rauhoittumaan kivun takia (Heinrich ym. 2010). Mirra ym. (2018) totesivat kipuaistimuksen herkeytyneen neljästä tunnista 24 tuntiin toimenpiteen jälkeen ja kivunarkuutta todettiin vielä kolme viikkoa toimenpiteen jälkeen alle kuukauden ikäisillä vasikoilla. Kleinhenz ym. (2017) tutkimuksessa paine-algometrillä mitattujen kipukynnysten todettiin olevan kaikilla vasikoilla alhaisempia kipulääkityksestä huolimatta 48 tuntia toimenpiteen jälkeen. Allodyniaa ja hyperalgesiaa on todettu kaikilla vasikoilla nupoutuksen jälkeen, mutta vain osalla vasikoista akuutti herkistyminen johti krooniseen herkistymiseen. Rauhoitus, puudutus ja tulehduskipulääke ei estänyt kroonisen herkistymisen muodostumista (Casoni ym. 2018).

Kivulle herkistymistä voidaan mahdollisesti ehkäistä riittävällä kivunlievityksellä sekä annostelemalla tulehduskipulääke jo ennen toimenpiteen aloittamista. Tällöin varmistetaan, että lääke vaikuttaa elimistössä jo nupoutuksen aikana ja hoitaa toimenpiteen jälkeistä kipua

(Gajraj ym. 2005). Tutkimuksissa suun kautta annetun meloksikaamin tiedetään saavuttavan maksimipitoisuudet vasta 12 tuntia annostelun jälkeen, jolloin toimenpiteen aikana annettuna riittävää kivunlievitystä ei saavuteta (Coetzee ym. 2009). Milligan ym. (2004) antoivat vasikoille ketoprofeenia lihaksensisäisenä injektiona 10 minuuttia ennen toimenpidettä, eikä kipukäyttäytyminen, kuten korvien ja pään heiluttelu, ollut merkittävästi vähäisempää kuin lääkitsemättömillä vasikoilla. Mirra ym. (2018) antoivat vasikoille meloksikaamin suonensisäisesti heti toimenpiteen jälkeen, eivätkä he todenneet käyttäytymisessä eroja eri ryhmien välillä. Heinrich ym. (2010) antoivat vasikoille meloksikaamin 10 minuuttia ennen toimenpiteen alkua lihaksensisäisenä injektiona ja he totesivat kipulääkittyjen vasikoiden heiluttelevan korvia vähemmän kuin lääkitsemättömien vasikoiden. Nupoutettujen vasikoiden kipukynnys aleni toimenpiteen jälkeen painealgometrillä mitattuna, mutta kontrolliryhmän vasikat olivat lähes kaksi kertaa herkempiä paineelle, kuin meloksikaamilla lääkityt vasikat (Heinrich ym. 2010).

Taulukko 2. Nupoutuskivun arviointi. Lähteet Heinrich ym. 2010, Mirra ym. 2018.

Nupoutuskipu	Ei kipua	Kivulias
Korvien heiluttelu	Ei heiluttelua	Korvan tai korvien äkillinen heiluttelu edestakaisin ilman pään heiluttelua
Pään ravistelu	Ei pään ravistelua	Pään ravistelu puolelta toiselle
Pään raapiminen	Ei raapimista	Pään raapimista takajalalla tai seinää vasten

8.2 Kastratio

Sonnivasikoiden kastraatio on rutiinitoimenpide esimerkiksi Uudessa Seelannissa ja Sveitsissä (Becker ym. 2012). Toimenpiteellä pyritään vähentämään urosmaista käyttäytymistä ja parantamaan lihan laatua (Pieler ym. 2013). Toimenpide on kivulias ja aiheuttaa sonnivasikoille mahdollisesti akuutin kivun lisäksi myös kroonista kipua (Molony ym. 1995), jonka takia kivunlievitys tulehduskipulääkkein sekä paikallispuuduttein on tarpeellista (Becker ym. 2012).

Becker ym. (2012) tutkivat erilaisten tekniikoiden aiheuttamaa kipua kuudesta kahdeksaan viikkoisilla vasikoilla. Kivuliaimmaksi määriteltiin ne vasikat, jotka reagoivat kipuun koko kehollaan. Kivuliain menetelmä oli kuminauhakiristys Burdizzo-pihtien kanssa sekä pelkkä kuminauhakiristys. Myös Thüer ym. (2007) totesivat tutkimuksessaan kuminauhatekniikan yksin sekä yhdistettynä Burdizzo-pihteihin kivuliaimmiksi tekniikoiksi. Kuminauhakastraatio aiheuttaa kirurgista kastraatiota voimakkaamman ja pidempikestoisen tulehdusreaktion, joka pidentää haavan paranemisaikaa (Marti ym. 2018). Kipeät vasikat kävelevät lyhyempiä askeleita, liikkuvat ja makaavat vähemmän sekä syövät vähemmän kuin kastroimattomat lajitoverinsa (González ym. 2010, Pieler ym. 2013). Vasikoiden kroonisen kivun arvioiminen on hankalaa, sillä käyttäytymismuutokset ovat lievempiä ja lyhytkestoisempia kuin akuutissa kivussa (Molony ym. 1995). Käyttäytymismuutosten lisäksi paikalliset tulehdusmuutokset kivespussien alueella ja kasvunopeuden hidastuminen voivat olla merkkejä pidempiaikaisesta kivusta (Becker ym. 2012). Kastraatio Burdizzo-pihdeillä on vanha menetelmä, jonka oikein suoritettuna on todettu aiheuttavan vähemmän kipua kuin kirurgisen kastraation (Molony ym. 1995).

Becker ym. (2012) totesivat kortisolin nousevan kaikilla vasikoilla kastraatiotavasta riippumatta viisi ja 20 minuuttia toimenpiteen jälkeen. Kortisolitasen nousu kertoo akuutista kivusta, mutta arvojen on todettu palautuvan normaaleiksi puolentoista tunnin kuluessa toimenpiteestä. Kortisolitasot nousivat huomattavasti vähemmän paikallispuudutetta käytettäessä (Thüer ym. 2007). Kuminauhatekniikan sekä kirurgisen kastraation on todettu nostavan veren kortisolitasoja toimenpiteen jälkeen kontrolliryhmään verrattuna (Meléndez ym. 2018). Kuminauhatekniikalla kastroitujen vasikoiden kortisolitasot olivat koholla pisimpään. Kipulääkityt vasikat heiluttelivat häntäänsä vähemmän ja makasivat enemmän kuin lääkitsemättömät vasikat (Meléndez ym. 2018). Brown ym. (2015) antoivat kastroitaville vasikoille meloksikaamia suun kautta juuri ennen toimenpiteen alkua, eivätkä havainneet muutoksia käyttäytymisessä lääkittyjen ja lääkitsemättömien vasikoiden välillä.

Taulukko 3. Kastratiokivun arviointi. Lähteet Thüer ym. 2007, Becker ym. 2012, Pieler ym. 2013, Hixon ym. 2018, Meléndez ym. 2018.

Kastraatiokipu	Ei kipua	Kivulias
Hännän heiluttelu	Ei hännän heiluttelua	Hännän heiluttamista puolelta toiselle
Takajalkojen tamppaaminen sekä potkiminen	Ei tamppausta tai potkimista	Takajalan nostaminen ylös ja laskeminen maahan voimakkaasti tampaten tai potkuja mahan alle
Seisominen	Normaalisti, sekä juoksentelua ja leikkimistä	Epävakaata seisomista tai kävelyä, selän pyöristämistä, takajalkojen pitämistä normaalia enemmän erillään toisistaan ja taaempana
Makaaminen	Normaalisti rinnan päällä, jalat taivutettuina vatsan alle	Rinnan päällä tai kyljellään, takajalat osin tai kokonaan suorina
Haava-alueen nuoleminen	Ei kiinnostunut haavoista	Haavojen nuolemista toinen takajalka nostettuna
Rauhattomuus	Vasikka makaa tai seisoo rauhassa	Nouseminen kokonaan tai puoliksi ja heti takaisin makuulleen meneminen

9 SAIRAUKSIEN AIHEUTTAMA KIPU JA SEN HOITAMINEN

9.1 Ripuli

Tulehduksellinen ripuli on yksi yleisimmistä vasikoiden sairauksista, joka heikentää yleiskuntoa ja voi johtaa jopa menehtymiseen (Dewell ym. 2006). Suolistotulehdistusta ja ripulia aiheuttavat virukset, bakteerit sekä parasiitit. *Esterichia coli*, *Salmonella* spp., rotavirus, coronavirus sekä *Cryptosporidium parvum* ovat yleisimpiä taudinaiheuttajia (Foster ja Smith 2009). Tulehduksen seurauksena elimistön tulehdussolut aktivoituvat taudinaiheuttajaa vastaan (Foster ja Smith 2009). Ripuliin sairastuu paljon vasikoita ja sen on Yhdysvalloissa todettu olevan suurin syy vasikoiden kuolleisuuteen (Todd ym. 2010).

Tulehdustiloissa välittäjäaineiden määrä elimistössä lisääntyy aiheuttaen syömättömyyttä, väsymystä sekä kuumetta (Baartman ym. 2017). Juomisen ja syömisestä seuraaminen ovat yleisiä ja suoraviivaisia tapoja arvioida ripulivasikoiden kuntoa ja kipua. Kipeä ja ripuloiva vasikka on vähemmän aktiivinen kuin ikätoverinsa sekä juo vähemmän ja harvemmin kuin terveet yksilöt. Käyttäytymismuutosten avulla vasikan tukihoito osataan aloittaa aikaisemmin, eikä yleistila pääse heikkenemään samalla tavalla kuin jos hoito aloitettaisiin vasta selkeiden oireiden (kuva 1) alkamisen jälkeen (Todd ym. 2010). Meloksikaamin on todettu lisäävän vasikoiden juomista ja starttirehun syömistä, jolloin lääkityt vasikat pystyttiin vieroittamaan maidosta aikaisemmin kuin lääkitsemättömät lajitoverinsa (Todd ym. 2010). Fluniksiinia kertaannoksen saaneet vasikat parantuivat nopeammin ja tarvitsivat vähemmän antibiootteja verisen ripulin hoitoon kuin lääkitsemättömät lajitoverit (Bernett ym. 2003).

Vasikan vastustuskyvyn kehittymiseen vaikuttaa merkittävästi ensimmäisten elintuntien aikana saatu ternimaito ja sen laatu (Lora ym. 2018). Parhaiten vasta-aineet imeytyvät vasikan suolistosta ensimmäisen vuorokauden aikana syntymästä. Mikäli vasikka ei saa ternimaitoa kuuden tunnin sisällä syntymästä tai maidon vasta-aine taso on alhainen, vasikka ei saa riittävästi vasta-aineita elimistönsä (Homerovsky ym. 2017b). Tämän seurauksena passiivisen immuunipuolustuksen muodostuminen epäonnistuu ja vasikka on herkempi sairastumaan suolisto- ja hengitystieinfektioille (Virtala ym. 1999, Swan ym. 2007). Alhaisten vasta-ainetasojen on todettu myös hidastavan ripulitaudista paranemista (Bernett ym. 2013).

Puutteet passiivisen immuunipuolustuksen siirtymisessä vasikalle ternimaidon välityksellä on yksi tärkeimmistä hyvinvointitekijöistä. Riittäväällä vasta-aineiden saannilla on vaikutusta vasikan kasvuun ja tulevaisuudessa lehmävasikoiden maidontuotantoon (Swan ym. 2007).



Kuva 1. Kipeä ja kuivunut vasikka. Kuva Ann-Helena Hokkanen

9.2 Hengitystieinfektiot

Suolistotulehdusten ja ripulin lisäksi hengitystieinfektiot ovat yleisiä nuorilla vasikoilla. Hengitystieinfektioita voi esiintyä heti syntymän jälkeen mahdollisen aspiraatiopneumonian seurauksena, jolloin synnytyksessä keuhkoihin valuneet sikiönesteet aiheuttavat tulehduksen. Myöhemmin erityisesti olosuhteet ovat tärkeässä osassa hengitystietulehdusten puhkeamiselle. Mahdollisia taudinaiheuttajia ovat nautojen hengitystievirukset ja bakteerit kuten *Mannheimia haemolytica* ja *Histophilus somni* (Smith ja Ainsworth 2015). Vasikoiden hengitystiesairauskompleksi eli BRD (bovine respiratory disease) on yksi tärkeimmistä hengitystietulehdusten aiheuttajista (Love ym. 2014). Kompleksiin liittyviä patogeeneja ovat parainfluenssa-3-virus, bovine respiratory syncytial virus (BRSV), naudan ripulivirus (BVDV), koronavirus sekä adenovirukset. Bakteereista *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* sekä mykoplasmoista *M. bovis* sekä *M. disparia* ovat tärkeimpiä

(Grissett ym. 2015). Taloudelliset tappiot voivat olla suuria, sillä sairastuvuus ja kuolleisuus taudissa ovat korkeita (Van Engen ym. 2014, Jackson ym. 2016).

Korkean sairastuvuuden sekä kuolleisuuden takia taudin puhkeamisen ennakointi on tärkeää sekä ekonomisista syistä, että eläimen hyvinvoinnin kannalta (Theurer ym. 2013). Merkkejä taudin alkamisesta ovat vähentynyt syöminen, apaattisuus sekä hengitystiheyden kohoaminen. Sieraineritettä ja yskimistä esiintyy yleensä vasta kuumeen noustua (Mahendran ym. 2017). Mitä aikaisemmin vasikan sairastuminen havaitaan, sitä aikaisemmin pystytään aloittamaan hoito ja vasikalla on paremmat mahdollisuudet selvitä (Theurer ym. 2013). Ensimmäisiä merkkejä vasikoiden sairastuessa hengitystieinfektioihin ovat muutokset syömiskäyttäytymisessä. Kuiva-aineksen syöntimäärä vähenee sekä käynnit ruokintapöydällä sekä juoma-automaatilla vähenevät (Hixson ym. 2018). Nämä asiat voidaan havaita vasikassa jo ennen varsinaisen taudin puhkeamista. Jackson ym. (2016) mullien kuluttaman rehumäärän pienenevän huomattavasti kuusi päivää ennen taudin oireiden alkamista. Sairastuneet vasikat käyttivät enemmän aikaa makaamiseen, kilpailivat vähemmän paikoista juoma-automaatilla ja hoitivat karvapeitettään vähemmän kuin terveet vasikat (Hixson ym. 2018).

Sairaat vasikat vetäytyvät sosiaalisista tilanteista kuten juoma-automaatilta ja ruokintapöydältä enemmän kuin terveet lajitoverinsa. Sosiaalisen käyttäytymisen tiedetään vähenevän eläimen sairastuessa (Hixson ym. 2018). Hixson ym. (2018) totesivat, että ryhmässä makaaminen ei kuitenkaan vähentynyt sairaiden ja terveiden vasikoiden välillä. Vaikka sairaiden vasikoiden karvapeitteen hoitaminen ryhmässä väheni, ne saivat vastaavasti terveiltä lajitovereiltaan enemmän huomiota. Tämä antaa ymmärtää, että terveet vasikat eivät välttele sairaiden yksilöiden seuraa, toisin kuin on luultu (Hixson ym. 2018).

Tulehduskipulääkkeen käyttö mikrobilääkkeen rinnalla bakteeriperäisten hengitystieinfektioiden hoidossa on todettu hyödylliseksi. Tulehduskipulääke alentaa vasikoiden kuumetta ja lievittää tehokkaammin infektion oireita kuten hengitysvaikeuksia, syömättömyyttä sekä yskää kuin pelkkä antibioottihoito (Bednarek ym. 2003). Vasikan sairastuminen hengitystieinfektioon todetaan usein vasta viruksen aiheuttaman sairauden edettyä sekundaarisesti bakteeri-infektioksi. Mahendran ym. (2017) tutkivat

tulehduskipulääkkeen riittävyttä hengitystieinfektion hoitoon, kun hoidon tarve havaitaan riittävän aikaisin ennen sekundaarista bakteeri-infektiota. Vasikoille annosteltiin fluniksiinia lihakseen, kun ruumiin lämpötilan todettiin olevan yli 39,7 °C. Neljännekselle vasikoista pelkkä tulehduskipulääke oli riittävä hoitomuoto. Kolmella neljäsosalla vasikoista kuume ei laskenut 72 tunnin aikana tulehduskipulääkkeen annosta, joten vasikoille aloitettiin antibioottilääkitys. Mikrobilääkkeiden käytölle vaihtoehtoisten hoitomuotojen löytäminen on tärkeää ja tulehduskipulääkkeiden hyödyntäminen ensisijaisena hoitomuotona on mahdollista. Tutkimuksessa myöhemmin aloitettujen antibioottihoitojen ei todettu olleen vahingollisia vaikutuksia vasikoiden terveyteen ensimmäisten kuuden kuukauden aikana (Mahendran ym. 2017).

10 POIKIMAVAIKEUDEN AIHEUTTAMA KIPU JA SEN HOITAMINEN

Poikimavaikeuksien määrä on kasvanut vasikoiden koon kasvaessa enemmän suhteessa lehmien koon kasvuun. Hiehojen poikimavaikeuksien määrän on todettu olevan lähes kolminkertainen useasti poikineisiin lehtiin verrattuna (Murray ym. 2015). Vaikean synnytyksen tiedetään aiheuttavan kipua lehmälle ja aiheuttavan muutoksia veren stressihormonipitoisuuksissa niin lehmällä kuin vasikalla (Vannucchi ym. 2015). Myös vaikean synnytyksen vaikutusta vasikan elinvoimaisuuteen on tutkittu (Bellows ja Lammoglia 2000, Pearson ym. 2019b). Vasikan ensimmäiset 48 tuntia ovat kriittisimmät eloon jäämisen kannalta (Murray ym. 2015). Tutkimusten mukaan avustettuna syntyneet vasikat ovat heikompia ja hitaampia nousemaan ja imemään kuin ilman vetoapua syntyneet vasikat (Barrier ym. 2012).

Vetoapu voi aiheuttaa vastasyntyneelle vasikalle murtumia selkärankaan, leukaluuhun tai jalkojen luihin (Murray ja Leslie 2013). Vaikeat olosuhteet syntymässä, hapen puute sekä keuhkokuume heikentävät vasikan elinvoimaisuutta ja aiheuttavat kipua jo heti syntymässä. Vasikka kärsii hapen puutteesta, mikäli napanuora katkeaa liian aikaisin (Murray ym. 2015). Kipulääkityksen hyödyistä vastasyntyneelle vasikalle on kuitenkin vain vähän näyttöä. Pearson ym. (2019b) totesivat meloksikaamia saaneiden vasikoiden kasvaneen ensimmäisinä viikkoina kontrolliryhmää paremmin. Tutkimuksessa hypoteesin vastaisesti ei kuitenkaan todettu eroavaisuuksia fysiologisissa indikaattoreissa, kuten seerumin kortisolin tai totaali proteiinien määrässä lääkityn- ja kontrolliryhmän välillä. Vasikoiden käyttäytymistä ei kyseisessä tutkimuksessa tutkittu. Gladden ym. (2019) tutkivat ketoprofeenin vaikutusta vastasyntyneillä vasikoilla. Avustetusti syntyneiden vasikoiden todettiin makaavan enemmän kyljellään ja pää maassa kuin avustamatta syntyneiden vasikoiden. Kipulääkityt vasikat leikkivät enemmän kuin lääkitsemättömät vasikat ja kipulääkityt avustetusti syntyneet vasikat jaloittelivat enemmän kuin muut vasikat. Avustamatta syntyneiden kipulääkittyjen vasikoiden todettiin viettävän vähiten aikaa kyljellään maaten. Tutkimuksen perusteella todettiin syntymän olevan kivulias avustuksesta riippumatta, mutta erityisesti avustetusti syntyneille vasikoille. Murray ym. (2016) totesivat kipulääkittyjen vastasyntyneiden vasikoiden parantuvan elinvoimaisuudeltaan verrattuna kontrolliryhmään. Vasikoiden kokemaa subkliinistä eli

piileväoireista kudosisvauriota poikimisen yhteydessä on tutkittu mittaamalla vastasyntyneiltä kreatiiniikinaasin (CK) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) määrää veressä (Pearson ym. 2019a). Entsyymipitoisuudet nousevat trauman, lihaksiston muun patologisen tilan tai tulehduksen seurauksena. Seerumin CK:n puoliintumisaika on neljä tuntia ja arvot laskevat nopeasti vaurion jälkeen. ASAT-arvot nousevat hitaammin ja puoliintumisaika veressä on 20 tuntia (Pearson ym. 2019a). Tutkimuksessa vaikean poikimisen todettiin nostavan moninkertaisesti sekä CK- että ASAT-arvoja. Subkliinisen kudosisvaurion todettiin olevan yhteydessä heikompaan elinvoimaisuuteen sekä heikkoon imureflekseen (Pearson ym. 2019a).

Vastasyntyneille ihmislapsille käytetään APGAR-luokitusta elvytystarpeen arvioimiseksi ja siihen kuuluvat viisi eri osatekijää: sydämen syke, hengitysvoimakkuus, lihastonus, väri ja refleksien toimivuus (Cnatingius ym. 2017). Luokituksen avulla vastasyntyneiden kuolleisuus on vähentynyt merkittävästi kehittyneissä maissa (Murray ja Leslie 2013). Vasikoiden elinvoimaisuutta voidaan myös arvioida sydämen lyöntitiheyden ja hengitysrhythmin avulla (Homerovsky ym. 2017a). Ne eivät kuitenkaan ole yhteydessä vasikoilla veren pH:n laskuun ja elimistön happamoitumiseen, eikä APGAR-luokitus näin ollen sovi vasikoiden arviointiin (Homerovsky ym. 2017a). Vasikoille kehitetty oma APGAR-luokitus käyttää luokitteluun merkkejä poikimisen aiheuttamasta hapenpuutteesta, joihin kuuluvat lihastonus, refleksit, hengitys sekä limakalvojen väri (Murray ja Leslie 2013). Pitkään kestänyt poikiminen altistaa hapenpuutteelle, kun verenkierto istukan kautta loppuu napanuoran katkeamisen seurauksena. Myöhemmissä tutkimuksissa luokittelun on todettu vastaavan huonosti vasikan verikaasutuloksiin (Murray ja Leslie 2013). Uuden VIGOR-luokittelun (Visual Appearance, Initiation of movement, General responsiveness, Oxygenation and heart and respiratory Rates) käyttöä vastasyntyneiden vasikoiden syntymässä kokeman trauman arvioimiseen on tutkittu (Murray ym. 2016). VIGOR-luokittelussa arvioidaan vasikan yleistä olemusta, reagoimista ympäristöön, liikkumista sekä sydämen sykettä ja hengitystiheyttä. Murray ym. (2016) totesivat luokittelun antavan tärkeää tietoa vasikoiden elinvoimaisuudesta ja totesivat yhteyden annetun poikima-avun ja luokittelun välillä.

Avustetusti syntyneet vasikat ovat heikompia, hitaampia nousemaan ja imemään (Barrier ym. 2013), eivätkä pysty säätämään lämpötilaansa yhtä tehokkaasti (Bellows ja Lammoglia

2000). Vasikat voivat kärsiä hapenpuutteesta sekä elimistön happamoitumisesta. Hapen puutteen seurauksena verenkierto voi heiketä, mikä aiheuttaa vakavimmillaan vaurioita maksaan ja munuaisiin (Murray ja Leslie 2013). Heikkokuntoiset vasikat nousevat hitaammin ja niiden ternimaidon saanti saattaa viivästyä (Barrier ym. 2013). Vasikan imurefleksi yhdistettynä poikimisen vaikeuteen on todettu lihakarjarotuisilla vasikoilla olevan hyvä ennuste alhaisille immunoglobuliinitasojille. Heikon imurefleksin todettiin olevan merkki vasikan heikentyneestä elinvoimaisuudesta ja se oli yhteydessä passiivisen immunitetin puutteellisuuteen (Homerovsky ym. 2017b). Alhaiset immunoglobuliinitasot altistavat vasikan muille sairauksille ja heikentävät sen elinvoimaisuutta sekä hyvinvointia (Murray ja Leslie 2013). Homerovsky ym. (2017b) totesivat, että passiivisen immunitetin puute altisti vasikat sairauksille ja niitä jouduttiin hoitamaan kolme kertaa todennäköisemmin ripulin, hengitystieinfektion tai muun sairauden takia kuin riittävän immunitetin saaneita vasikoita. Varmistamalla riittävä ternimaidon saanti, huolehditaan vasikan terveydestä sekä tuottavuudesta myös pitkällä aikavälillä (Murray ja Leslie 2013).

Taulukko 4. Vastasyntyneen vasikan elinvoimaisuuden arvioiminen alle kuuden tunnin ikäiseltä vasikalta. Lähde Murray ym. 2016.

Käyttäytyminen	Elinvoimainen, virkeä vasikka	Elinvoimaisuus heikentynyt
Kieli ja pää	Normaali, ei turvotusta ja kieli suun sisällä	Pää ja/tai kieli turvoksissa, kieli ulkona
Makaaminen	Makaa rinnan päällä pää ylhäällä	Makaa kyljellään pää maassa
Seisominen	Yrittää ylös ja seisoo	Ei yrityksiä nousta ylös
Limakalvojen väri	Vaaleanpunainen	Vaaleat, punaiset tai siniset
Silmän räpäytys refleksi	Reagoi normaalisti ja sulkee silmänsä	Reagoi hitaasti tai ei reagoi
Kielen nipistys	Reagoi ja vetää kielen aktiivisesti sisään suuhun	Ei vedä kieltä takaisin suuhun
Reaktio heinänpölyn nenään työntämiseen	Reagoi voimakkaasti päätä heiluttamalla	Vetää pään pois, nykäisee tai ei reagoi ollenkaan
Imurefleksi	Voimakas imurefleksi	Heikko imurefleksi tai ei imurefleksia ollenkaan

11 POHDINTA

Tuotantoeläinten kivun tunnistamisesta ja hoitamisesta on tullut tärkeä hyvinvointikysymys (Viñuela-Fernández ym. 2007). Kipua aiheuttavia toimenpiteitä ei suositella tehtäväksi ilman asianmukaista kivunlievitystä. Vasikoiden kipukäyttäytymisen arviointia sekä mahdollisuuksia tunnistaa kipua nupoutuksen ja kastration kaltaisissa toimenpiteissä on tutkittu (Molony ym. 1995, Mirra ym. 2018). Tulehdussairauksien aiheuttaman kivun tutkiminen on ollut vähäisempää, eikä kipulääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia esimerkiksi suolistosairauksissa ole tutkittu vasikoilla. Eläinlääkäreillä on vastuu pyrkiä eläinten riittävään kivunlievitykseen hoitotoimenpiteiden aikana. Hankaluuksia aiheuttavat kivun tunnistamiseen hyödynnettävien työkalujen puuttuminen sekä erityisesti tuotantoeläimille hyväksytyjen kipua lievittävien lääkkeiden vähäinen määrä (Viñuela-Fernández ym. 2007). Tutkimustieto hyvin nuorille eläimille käytettävistä lääkkeistä on sitäkin vähäisempää (Gladden ym. 2019). Viime aikoina kiinnostus on lisääntynyt toimenpiteiden mahdollisesti aiheuttaman kroonisen kivun tutkimiseen, mikä lisäisi mahdollisesti käyttäytymismallien laajentamista myös pitkäaikaisen kivun tunnistamiseksi (Viñuela-Fernández ym. 2007).

Karjojen koon kasvu vaikuttaa osaltaan mahdollisuuksiin seurata eläimiä sekä arvioida niiden vointia. Tämä voi vaikuttaa karjan tarkkailuun yksilötasolla, jolloin sairastuneet sekä kipeät eläimet jäävät helpommin huomaamatta kuin pienemmissä yksiköissä (Lowe ym. 2019). Automaattijärjestelmien hyödyntäminen, kuten rehun kulutuksen mittaus auttavat osaltaan vasikoiden hyvinvoinnin seurannassa. Rehun sekä maidon kulutus viestivät kuitenkin enemmän pitkällä aikavälillä tapahtuvista muutoksista, jolloin äkilliset sairastumiset voivat jäädä huomaamatta (Viñuela-Fernández ym. 2007). Vasikoiden kanssa nopea reagoiminen sairauden ensioireisiin on tärkeää, koska sillä voidaan parantaa ennustetta (Theurer ym. 2013).

Poikimisen seurannan vähenemisellä on todettu olevan vaikutuksia emän lisäksi myös vasikan hyvinvointiin (Murray ja Leslie 2013). Tutkimusten mukaan Pohjois-Amerikassa lähes 16 % vasikoista kuolee ennen vieroitusikää ja niistä 8 % ensimmäisen kahden vuorokauden aikana syntymästä (Murray ym. 2015). Poikimavaikeuksien määrä on kasvanut vasikoiden koon kasvaessa enemmän suhteessa lehmien kokoon (Murray ym. 2015). Vastasyntyneen vasikan

elinvoimaisuudelle on pyritty kehittämään riittävän hyvää luokittelumenetelmää, joka auttaisi tuottajia havaitsemaan riskitekijät ja siten ehkäisemään vasikoiden kuolemia ensimmäisen kahden vuorokauden aikana (Murray ja Leslie 2013). VIGOR-luokittelun on todettu olevan hyvä apu vasikan elinvoimaisuuden arviointiin (Murray ym. 2016). Toimivan luokittelun avulla pystytään vähentämään pitkällä aikavälillä vasikoiden kuolleisuuden aiheuttamia taloudellisia seurauksia tiloilla ja parantamaan vasikoiden terveyttä (Murray ja Leslie 2013).

Lääkkeiden haittavaikutusten arvioiminen on hankalaa, sillä etenkin vasikoilla tehtyjä tutkimuksia on vähän (Gladden ym 2019). Tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaisen käytön on todettu aiheuttavan mahasuolikanavan haavaumia ihmisillä (Del Tacca ym. 2002), mutta kerta-annoksen haitallisuudesta ei ole tutkimustietoa naudoilla (Gladden ym. 2019). Ristiriitaiset tulokset tulehduskipulääkkeiden hyödyistä vastasyntyneillä vasikoilla kertovat kivun patofysiologian monimutkaisuudesta sekä kivun tunnistamisen vaikeudesta vasikoilla (Pearson ym. 2019b). Kivun arvioimiseen vastasyntyneellä vasikalla fysiologisin mittarein vaikeuttaa viitearvojen puutteellisuus. Vastasyntyneillä kortisoli on tunnetusti koholla syntymän jälkeen, mutta elimistön fysiologia heti syntymän jälkeen, kuten myös siinä tapahtuvat muutokset, vaativat vielä lisätutkimusta (Pearson ym. 2019b). Kivun luotettavaan arvioimiseen vaikuttaa myös yhteisten käytäntöjen puuttuminen. Useissa tutkimuksissa kipua on tutkittu erilaisin menetelmin, jolloin ne eivät aina ole vertailukelpoisia keskenään. Monet testit, kuten von Frey -filamenteilla mitattava ääreishermoston herkistyminen, ovat subjektiivisia, joten niihin vaikuttaa myös tutkimuksen suorittajan arviointikyky (Casoni ym. 2018, Mirra ym. 2018).

Nykytutkimuksen avulla tiedetään vastasyntyneenä aiheutetun kivun muuttavan kipurataa ja vaikuttavan herkästi kivun aistimiseen aikuisiällä. Pikkuvasikoille tehtävät toimenpiteet tulisi siis tehdä riittävässä kivunlievityksessä, jotta kivun mahdolliset vaikutukset minimoitaisiin (Mirra ym. 2018). Tietoisuuden ja tutkimusten lisääntyessä kivunlievitys muuttuu itsestäänselvyydeksi. Tärkeässä osassa tässä ovat eläinlääkärit sekä tuottajat, jotka työskentelevät päivittäin tuotantoeläinten parissa. Eläinlääkärien lisääntyneen tietoisuuden avulla myös tuottajat osaavat reagoida paremmin vasikoiden kokemaan kipuun. Tietämys kivusta, sen vaikutuksista elimistöön sekä sen hoitamisen hyödyistä edistää vasikoiden kivun hoitamisen mahdollisuuksia (Viñuela-Fernández ym. 2007).

12 KIITOKSET

Haluan kiittää innostavaa ohjaajaani Ann-Helena Hekkasta, opponenttiani Iida Autiota sekä ystäviäni ja perhettäni heidän antamastaan tuesta tätä kirjallisuuskatsausta tehdessäni.

LÄHDELUETTELO

Adcock SJ, Tucker CB. Conditioned place preference reveals ongoing pain in calves 3 weeks after disbudding. *Scientific Reports* 2020, 10:1-9. doi: 10.1038/s41598-020-60260-7

Adrian D, Papich M, Baynes R, Murrell J, Lascelles BD. Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *Veterinary journal (London, England : 1997)* 2017, 230:52-61. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.08.006.

Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez MJ. Effects of maternal separation on hypothalamic–pituitary–adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience* 2008, 154:1218-1226. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.011.

Anderson DE, Edmondson MA. Prevention and Management of Surgical Pain in Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2013, 29:157-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.11.006>.

Baartman TL, Swanepoel T, Barrientos RM, Laburn HP, Mitchell D, Harden LM. Divergent effects of brain interleukin-1 β in mediating fever, lethargy, anorexia and conditioned fear memory. *Behavioural Brain Research* 2017, 324:155-163. doi: 10.1016/j.bbr.2017.02.020.

Baldrige SL, Coetzee JF, Dritz SS, Reinbold JB, Gehring R, Havel J, Kukanich B. Pharmacokinetics and physiologic effects of intramuscularly administered xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride-butorphanol tartrate alone or in combination with orally administered sodium salicylate on biomarkers of pain in Holstein calves following castration and dehorning. *American journal of veterinary research* 2011, 72:1305-1317. doi: 10.2460/ajvr.72.10.1305.

Barnett SC, Sischo WM, Moore DA, Reynolds JP. Evaluation of flunixin meglumine as an adjunct treatment for diarrhea in dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2003, 223:1329-1333. doi: 10.2460/javma.2003.223.1329.

Barrier AC, Ruelle E, Haskell MJ, Dwyer CM. Effect of a difficult calving on the vigour of the calf, the onset of maternal behaviour, and some behavioural indicators of pain in the dam. *Preventive Veterinary Medicine* 2012, 103:248-256. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.09.001.

Becker J, Doherr MG, Bruckmaier RM, Bodmer M, Zanolari P, Steiner A. Acute and chronic pain in calves after different methods of rubber-ring castration. *Veterinary journal (London, England : 1997)* 2012, 194:380-385. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.04.022

Bednarek D, Zdzisińska B, Kondracki M, Kandefer-Szerszeń M. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with long-acting oxytetracycline on non-specific immunity of calves suffering from enzootic bronchopneumonia. *Veterinary Microbiology* 2003, 96:53-67. doi: 10.1016/S0378-1135(03)00203-7.

Bellows RA, Lammoglia MA. Effects of severity of dystocia on cold tolerance and serum concentrations of glucose and cortisol in neonatal beef calves. *Theriogenology* 2000, 53:803-813. doi: 10.1016/S0093-691X(99)00275-7.

Bigham AS, Habibian S, Ghasemian F, Layeghi S. Caudal epidural injection of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural anesthesia in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2010, 33:439-443. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01158.x.

Bittigau P, Sifringer M, Pohl D, Stadthaus D, Ishimaru M, Shimizu H, Ikeda M, Lang D, Speer A, Olney JW. Apoptotic neurodegeneration following trauma is markedly enhanced in the immature brain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1999, 45:724-735. doi:

Bolt SL, Boyland NK, Mlynski DT, James R, Croft DP. Pair Housing of Dairy Calves and Age at Pairing: Effects on Weaning Stress, Health, Production and Social Networks. *PloS one* 2017, 12:e0166926-e0166926. doi: 10.1371/journal.pone.0166926.

Braastad BO. Effects of prenatal stress on behaviour of offspring of laboratory and farmed mammals. *Applied Animal Behaviour Science* 1998, 61:159-180. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(98\)00188-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(98)00188-9).

Braz M, Carreira M, Carolino N, Rodrigues T, Stilwell G. Effect of rectal or intravenous tramadol on the incidence of pain-related behaviour after disbudding calves with caustic paste. *Applied Animal Behaviour Science* 2012, 136:20-25. doi: 10.1016/j.applanim.2011.11.011.

Brown AC, Powell JG, Kegley EB, Gadberry MS, Reynolds JL, Hughes HD, Carroll JA, Burdick Sanchez NC, Thaxton YV, Backes EA, Richeson JT. Effect of castration timing and oral meloxicam administration on growth performance, inflammation, behavior, and carcass quality of beef calves. *Journal of animal science* 2015, 93:2460-2470. doi: 10.2527/jas.2014-8695.

Butkevich I, Mikhailenko V. Long-Term Effects of Neonatal Pain and Stress on Reactivity of the Nociceptive System. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2016, 161:755-758. doi: 10.1007/s10517-016-3502-3.

Butterworth JFT, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990, 72:711-734. doi: 10.1097/00000542-199004000-00022.

Cagnardi P, Guccione J, Villa R, D'andrea L, Di Loria A, Ferrante MC, Borriello G, Zicarelli L, Ciaramella P. Clinical efficacy and pharmacokinetics of meloxicam in Mediterranean buffalo calves (*Bubalus bubalis*). *PloS one* 2017, 12:e0187252. doi: 10.1371/journal.pone.0187252.

Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983, 16:87-101. doi: 10.1016/0304-3959(83)90088-x.

Casoni D, Mirra A, Suter M, Gutzwiller A, Spadavecchia C. Can disbudding of calves (one versus four weeks of age) induce chronic pain? *Physiology & behavior* 2019, 199:47-55. doi:

Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson O, Frisell T. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2017, 31:328-337. doi: 10.1111/ppe.12360.

Coetzee JF, Kukanich B, Mosher R, Allen PS. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 2009, 10:E1. doi:

Coetzee JF, Lechtenberg KF, Stock ML, Kukanich B. Pharmacokinetics and effect of intravenous nalbuphine in weaned Holstein calves after surgical castration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 2014, 37:169-177. doi: 10.1111/jvp.12077.

De Paula Vieira A, De Passillé AM, Weary DM. Effects of the early social environment on behavioral responses of dairy calves to novel events. *Journal of dairy science* 2012, 95:5149-5155. doi: 10.3168/jds.2011-5073.

Del Tacca M, Colucci R, Fornai M, Blandizzi C (2002). "Efficacy and Tolerability of Meloxicam, a COX-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug: A Review". (Cham: Adis International).

Dewell RD, Hungerford LL, Keen JE, Laegreid WW, Griffin DD, Rupp GP, Grotelueschen DM. Association of neonatal serum immunoglobulin G1 concentration with health and performance in beef calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006, 228:914-921. doi: 10.2460/javma.228.6.914.

Duve LR, Jensen MB. Social behavior of young dairy calves housed with limited or full social contact with a peer. *Journal of dairy science* 2012, 95:5936-5945. doi: 10.3168/jds.2012-5428.

Dührsen L, Simons SHP, Dzierko M, Genz K, Bendix I, Boos V, Siffringer M, Tibboel D, Felderhoff-Mueser U. Effects of Repetitive Exposure to Pain and Morphine Treatment on the Neonatal Rat Brain. *Neonatology* 2012, 103:35-43. doi: 10.1159/000341769.

Ede T, Von Keyserlingk MaG, Weary DM. Efficacy of xylazine in neonatal calves via different routes of administration. *The Veterinary Journal* 2019, 247:57-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.012>.

Faulkner PM, Weary DM. Reducing Pain After Dehorning in Dairy Calves. *Journal of Dairy Science* 2000, 83:2037-2041. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75084-3.

Flower FC, Weary DM. Effects of early separation on the dairy cow and calf:: 2. Separation at 1 day and 2 weeks after birth. *Applied Animal Behaviour Science* 2001, 70:275-284. doi: 10.1016/S0168-1591(00)00164-7.

Foster DM, Smith GW. Pathophysiology of Diarrhea in Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2009, 25:13-36. doi: 10.1016/j.cvfa.2008.10.013.

Fraccaro E, Coetzee JF, Odore R, Edwards-Callaway LN, Kukanich B, Badino P, Bertolotti L, Glynn H, Dockweiler J, Allen K, Bergamasco L. A study to compare circulating flunixin, meloxicam and gabapentin concentrations with prostaglandin E2 levels in calves undergoing dehorning. *Research in Veterinary Science* 2013, 95:204-211. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.01.018.

Gajraj NM, Joshi GP. Role of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Postoperative Pain Management. *Anesthesiology Clinics of North America* 2005, 23:49-72. doi: 10.1016/j.atc.2004.11.011.

Gladden N, Ellis K, Martin J, Viora L, McKeegan D. A single dose of ketoprofen in the immediate postpartum period has the potential to improve dairy calf welfare in the first 48 h of life. *Applied Animal Behaviour Science* 2019, 212:19-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2019.01.007>.

Gleerup KB, Andersen PH, Munksgaard L, Forkman B. Pain evaluation in dairy cattle. *Applied Animal Behaviour Science* 2015a, 171:25-32. doi: 10.1016/j.applanim.2015.08.023.

Gleerup KB, Forkman B, Lindegaard C, Andersen PH. An equine pain face. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2015b, 42:103-114. doi: 10.1111/vaa.12212.

González LA, Schwartzkopf-Genswein KS, Caulkett NA, Janzen E, Mcallister TA, Fierheller E, Schaefer AL, Haley DB, Stookey JM, Hendrick S. Pain mitigation after band castration of beef calves and its effects on performance, behavior, *Escherichia coli*, and salivary cortisol1. *Journal of Animal Science* 2010, 88:802-810. doi: 10.2527/jas.2008-1752.

Grissett GP, White BJ, Larson RL. Structured Literature Review of Responses of Cattle to Viral and Bacterial Pathogens Causing Bovine Respiratory Disease Complex. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015, 29:770-780. doi: 10.1111/jvim.12597.

Gursul D, Hartley C, Slater R. Nociception and the neonatal brain. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019, 24:101016. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.008.

Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1988, 12:123-137. doi: 10.1016/S0149-7634(88)80004-6.

Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Millman ST. The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cauterization with a local anesthetic. *Journal of Dairy Science* 2010, 93:2450-2457. doi: 10.3168/jds.2009-2813.

Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Squires EJ, Millman ST. The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cauterization. *Journal of Dairy Science* 2009, 92:540-547. doi: 10.3168/jds.2008-1424.

Hixson CL, Krawczel PD, Caldwell JM, Miller-Cushon EK. Behavioral changes in group-housed dairy calves infected with *Mannheimia haemolytica*. *Journal of Dairy Science* 2018, 101:10351-10360. doi: 10.3168/jds.2018-14832.

Hokkanen A-H. Naudan kivulla on aina syynsä. *KMVET* 2019.

Homerovsky ER, Caulkett NA, Timsit E, Pajor EA, Kastelic JP, Windeyer MC. Clinical indicators of blood gas disturbances, elevated L-lactate concentration and other abnormal blood parameters in newborn beef calves. *The Veterinary Journal* 2017a, 219:49-57. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.12.001.

Homerovsky ER, Timsit E, Pajor EA, Kastelic JP, Windeyer MC. Predictors and impacts of colostrum consumption by 4h after birth in newborn beef calves. *The Veterinary Journal* 2017b, 228:1-6. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.09.003.

Huber J, Arnholdt T, Möstl E, Gelfert CC, Drillich M. Pain management with flunixin meglumine at dehorning of calves. *Journal of Dairy Science* 2013, 96:132-140. doi: 10.3168/jds.2012-5483.

Hudson S, Mullord M, Whittlestone WG, Payne E. Plasma Corticoid Levels in Healthy and Diarrhoeic Calves from Birth to 20 Days of age. *British Veterinary Journal* 1976, 132:551-556. doi: 10.1016/S0007-1935(17)34531-1.

Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and Pregabalin Can Interact Synergistically with Naproxen to Produce Antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002, 97:1263-1273. doi: 10.1097/00000542-200211000-00033.

IASP, International association on the study of pain. IASP terminology. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>. Haettu 15.12.2019.

Jackson KS, Carstens GE, Tedeschi LO, Pinchak WE. Changes in feeding behavior patterns and dry matter intake before clinical symptoms associated with bovine respiratory disease in growing bulls. *Journal of animal science* 2016, 94:1644-1652. doi: 10.2527/jas.2015-9993.

Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vaini A, Aho H. Kipu. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2018.

Kansal A, Hughes J. Visceral pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2016, 17:543-547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.08.013>.

Kielland C, Skjerve E, Østerås O, Zanella AJ. Dairy farmer attitudes and empathy toward animals are associated with animal welfare indicators. *Journal of Dairy Science* 2010, 93:2998-3006. doi: 10.3168/jds.2009-2899.

Kleinhenz MD, Van Engen NK, Gorden PJ, Ji J, Walsh P, Coetzee JF. Effects of transdermal flunixin meglumine on pain biomarkers at dehorning in calves. *Journal of animal science* 2017, 95:1993. doi: 10.2527/jas2016.1138.

Kleinhenz MD, Van Engen NK, Gorden PJ, Smith JS, Kukanich B, Rajewski SM, Walsh P, Perkins S, Coetzee JF. Effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of flunixin meglumine following intravenous and transdermal administration to Holstein calves. *American journal of veterinary research* 2018, 79:568-575. doi: 10.2460/ajvr.79.5.568.

Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss PD. Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record* 2000, 147:593-598. doi: 10.1136/vr.147.21.593.

Lay DC, Jr., Randel RD, Friend TH, Carroll JA, Welsh TH, Jr., Jenkins OC, Neuendorff DA, Bushong DM, Kapp GM. Effects of prenatal stress on the fetal calf. *Domestic animal endocrinology* 1997, 14:73-80. doi: S0739-7240(96)00115-4 [pii].

Littlejohn BP, Price DM, Banta JP, Lewis AW, Neuendorff DA, Carroll JA, Vann RC, Welsh TH, Randel RD. Prenatal transportation stress alters temperament and serum cortisol concentrations in suckling Brahman calves. *Journal of animal science* 2016, 94:602-609. doi: 10.2527/jas.2015-9635.

Lora I, Barberio A, Contiero B, Paparella P, Bonfanti L, Brscic M, Stefani AL, Gottardo F. Factors associated with passive immunity transfer in dairy calves: combined effect of delivery time, amount and quality of the first colostrum meal. *Animal : an international journal of animal bioscience* 2018, 12:1041-1049. doi: 10.1017/S1751731117002579.

Love WJ, Lehenbauer TW, Kass PH, Van Eenennaam AL, Aly SS. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. *PeerJ* 2014, 2:e238. doi: 10.7717/peerj.238.

Lowe GL, Sutherland MA, Waas JR, Schaefer AL, Cox NR, Stewart M. Physiological and behavioral responses as indicators for early disease detection in dairy calves. *Journal of Dairy Science* 2019, 102:5389-5402. doi: 10.3168/jds.2018-15701.

Machin H, Kato E, Adami C. Quantitative sensory testing with Electronic von Frey Anesthesiometer and von Frey filaments in nonpainful cats: a pilot study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2019, 46:251-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.003>.

Mahendran SA, Booth R, Bell NJ, Burge M. Randomised positive control trial of NSAID and antimicrobial treatment for calf fever caused by pneumonia. *The Veterinary record* 2017, 181:45-45. doi: 10.1136/vr.104057.

Marti S, Meléndez DM, Pajor EA, Moya D, Gellatly D, Janzen ED, Schwartzkopf-Genswein KS. Effect of a single dose of subcutaneous meloxicam prior to band or knife castration in 1-wk-old beef calves: II. Inflammatory response and healing. *Journal of Animal Science* 2018, 96:4136. doi: 10.1093/jas/sky291.

Meléndez DM, Marti S, Pajor EA, Moya D, Gellatly D, Janzen ED, Schwartzkopf-Genswein KS. Effect of a single dose of meloxicam prior to band or knife castration in 1-wk-old beef calves: I. Acute pain. *Journal of Animal Science* 2018, 96:1268-1280. doi: 10.1093/jas/sky034.

Meléndez DM, Marti S, Pajor EA, Sidhu PK, Gellatly D, Janzen ED, Schwinghamer TD, Coetzee JF, Schwartzkopf-Genswein KS. Pharmacokinetics of oral and subcutaneous meloxicam: Effect on indicators of pain and inflammation after knife castration in weaned beef calves. *PLoS ONE* 2019, 14:doi: 10.1371/journal.pone.0217518.

Milligan BN, Duffield T, Lissemore K. The utility of ketoprofen for alleviating pain following dehorning in young dairy calves. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 2004, 45:140-143. doi:

Mintline EM, Stewart M, Rogers AR, Cox NR, Verkerk GA, Stookey JM, Webster JR, Tucker CB. Play behavior as an indicator of animal welfare: Disbudding in dairy calves. *Applied Animal Behaviour Science* 2013, 144:22-30. doi: 10.1016/j.applanim.2012.12.008.

Mirra A, Spadavecchia C, Bruckmaier R, Gutzwiller A, Casoni D. Acute pain and peripheral sensitization following cautery disbudding in 1- and 4-week-old calves. *Physiology & Behavior* 2018, 184:248-260. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.11.031.

Molony V, Kent JE, Robertson IS. Assessment of acute and chronic pain after different methods of castration of calves. *Applied Animal Behaviour Science* 1995, 46:33-48. doi: 10.1016/0168-1591(95)00635-4.

Molony V, Kent JE. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science* 1997, 75:266-272. doi: 10.2527/1997.751266x.

Morishima HO, Finster M, Pedersen H, Fukunaga A, Ronfeld RA, Vassallo HG, Covino BG. Pharmacokinetics of lidocaine in fetal and neonatal lambs and adult sheep. *Anesthesiology* 1979, 50:431-436. doi: 10.1097/00000542-197905000-00011.

Mosher RA, Coetzee JF, Cull CA, Gehring R, Kukanich B. Pharmacokinetics of oral meloxicam in ruminant and preruminant calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2012, 35:373-381. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01331.x.

Murray CF, Leslie KE. Newborn calf vitality: Risk factors, characteristics, assessment, resulting outcomes and strategies for improvement. *The Veterinary Journal* 2013, 198:322-328. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.06.007.

Murray CF, Veira DM, Nadalin AL, Haines DM, Jackson ML, Pearl DL, Leslie KE. The effect of dystocia on physiological and behavioral characteristics related to vitality and passive transfer of immunoglobulins in newborn Holstein calves. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire* 2015, 79:109-119. doi:

Murray C, Duffield T, Haley D, Pearl D, Veira D, Deelen S, Leslie K. The effect of meloxicam NSAID therapy on the change in vigor, suckling reflex, blood gas measures, milk intake and other variables in newborn dairy calves. *J Vet Sci Anim Husb* 2016, 4:103. doi:

Nagel C, Aurich J, Aurich C, Trenk L, Ille N, Drillich M, Pohl W. Stress response and cardiac activity of term and preterm calves in the perinatal period. *Theriogenology* 2016, 86:1498-1505. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.05.008.

Pearson JM, Homerosky ER, Caulkett NA, Campbell JR, Levy M, Pajor EA, Windeyer MC. Quantifying subclinical trauma associated with calving difficulty, vigour, and passive immunity in newborn beef calves. *Veterinary record open* 2019a, 6:e000325. doi:

Pearson JM, Pajor EA, Campbell JR, Caulkett NA, Levy M, Dorin C, Windeyer MC. Clinical impacts of administering a nonsteroidal anti-inflammatory drug to beef calves after assisted calving on pain and inflammation, passive immunity, health, and growth. *Journal of Animal Science* 2019b, 97:1996. doi: 10.1093/jas/skz094.

Pieler D, Peinhopf W, Becher AC, Aurich JE, Aurich C, Rose-Meierhöfer S, Erber R, Möstl E. Physiological and behavioral stress parameters in calves in response to partial scrotal resection, orchidectomy, and Burdizzo castration. *Journal of Dairy Science* 2013, 96:6378-6389. doi: 10.3168/jds.2013-6683.

Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Research Reviews* 2009, 60:57-64. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.020.

Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature medicine* 2010, 16:1267-1276. doi: 10.1038/nm.2234.

Rialland P, Otis C, De Courval ML, Mulon PY, Harvey D, Bichot S, Gauvin D, Livingston A, Beaudry F, Hélie P, Frank D, Del Castillo JRE, Troncy E. Assessing experimental visceral pain in dairy cattle: A pilot, prospective, blinded, randomized, and controlled study focusing on spinal pain proteomics. *Journal of Dairy Science* 2014, 97:2118-2134. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7142>.

Robertson IS, Kent JE, Molony V. Effect of different methods of castration on behaviour and plasma cortisol in calves of three ages. *Research in Veterinary Science* 1994, 56:8-17. doi: 10.1016/0034-5288(94)90189-9.

Roughan JV, Bertrand HGMJ, Isles HM. Meloxicam prevents COX-2-mediated post-surgical inflammation but not pain following laparotomy in mice. *European Journal of Pain* 2016, 20:231-240. doi: 10.1002/ejp.712.

Ruokavirasto 2019. Hyväksytyt valmisteet tuotantoeläimille. https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/elaintenpito/elainten-laakitseminen/hallittu_laakekaytto/laakeluettelot/tuotantoelaimet_valm2.pdf, haettu 18.2.2020, päivitetty 9.12.2019.

Rutherford KMD. Assessing Pain in Animals. *Animal Welfare* 2002, 11:31-53. doi:

Sandercock DA, Gibson IF, Rutherford KM, Donald RD, Lawrence AB, Brash HM, Scott EM, Nolan AM. The impact of prenatal stress on basal nociception and evoked responses to tail-docking and inflammatory challenge in juvenile pigs. *Physiology & Behavior* 2011, 104:728-737. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.07.018 [doi].

Schaible H-G, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2004, 389:237-243. doi: 10.1007/s00423-004-0468-9.

Shearer JK, Stock ML, Van Amstel SR, Coetzee JF. Assessment and Management of Pain Associated with Lameness in Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2013, 29:135-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.11.012>.

Shock D, Roche S, Nagel D, Olson M. The Effect of Delivery Method on the Pharmacokinetic Properties of Meloxicam in Pre-Weaned Dairy Calves with Diarrhea. *Open Journal of Veterinary Medicine* 2020, 10:27. doi:

Simões ALB, Silva GaR, Giorgetto C, De Cassia Do Carmo-Campos E, Dias FJ, Fazan VPS. Substance P in Dorsal Root Ganglion Neurons in Young and Adult Rats, after Nociceptive Stimulation during the Neonatal Period. *The Anatomical Record* 2018, 301:849-861. doi: 10.1002/ar.23755.

Sjaastad O, Hove K, Sand O. Physiology of domestic animals. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2010.

Smith BP, Ainsworth DS. Large animal internal medicine. Elsevier, Mosby, St. Louis, Missouri 2015.

Sneddon LU, Elwood RW, Adamo SA, Leach MC. Defining and assessing animal pain. *Animal Behaviour* 2014, 97:201-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2014.09.007>.

Sprecher DJ, Hostetler DE, Kaneene JB. A lameness scoring system that uses posture and gait to predict dairy cattle reproductive performance. *Theriogenology* 1997, 47:1179-1187. doi: [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(97\)00098-8](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(97)00098-8).

Stojkov J, Von Keyserlingk MaG, Marchant-Forde JN, Weary DM. Assessment of visceral pain associated with metritis in dairy cows. *Journal of dairy science* 2015, 98:5352-5361. doi: 10.3168/jds.2014-9296.

Swan H, Godden S, Bey R, Wells S, Fetrow J, Chester-Jones H. Passive Transfer of Immunoglobulin G and Preweaning Health in Holstein Calves Fed a Commercial Colostrum Replacer. *Journal of Dairy Science* 2007, 90:3857-3866. doi: 10.3168/jds.2007-0152.

Takada MMD, Fukusaki MMD, Terao YMD, Yamashita KMD, Inadomi CMD, Takada MMD, Sumikawa KMD. Preadministration of flurbiprofen suppresses prostaglandin production and

postoperative pain in orthopedic patients undergoing tourniquet inflation. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007, 19:97-100. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.05.028.

Theurer ME, Anderson DE, White BJ, Miesner MD, Mosier DA, Coetzee JF, Lakritz J, Amrine DE. Effect of Mannheimia haemolytica pneumonia on behavior and physiologic responses of calves during high ambient environmental temperatures. *Journal of animal science* 2013, 91:3917-3929. doi: 10.2527/jas.2012-5823.

Thompson NM, Widmar NO, Schutz MM, Cole JB, Wolf CA. Economic considerations of breeding for polled dairy cows versus dehorning in the United States. *Journal of Dairy Science* 2017, 100:4941-4952. doi: 10.3168/jds.2016-12099.

Thüer S, Mellema S, Doherr MG, Wechsler B, Nuss K, Steiner A. Effect of local anaesthesia on short- and long-term pain induced by two bloodless castration methods in calves. *The Veterinary Journal* 2007, 173:333-342. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.08.031.

Todd CG, Millman ST, Mcknight DR, Duffield TF, Leslie KE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for neonatal calf diarrhea complex: Effects on calf performance. *Journal of Animal Science* 2010, 88:2019-2028. doi: 10.2527/jas.2009-2340.

Valníčková B, Stěhulová I, Šárová R, Špínka M. The effect of age at separation from the dam and presence of social companions on play behavior and weight gain in dairy calves. *Journal of Dairy Science* 2015, 98:5545-5556. doi: 10.3168/jds.2014-9109.

Van Den Bosch GE, Van Dijk M, Tibboel D, De Graaff JC. Long-term Effects of Early Exposure to Stress, Pain, Opioids and Anaesthetics on Pain Sensitivity and Neurocognition. *Current Pharmaceutical Design* 2017, 23:5879-5886. doi: 10.2174/1381612823666170926150259.

Van Den Hoogen NJ, De Kort AR, Allegaert KM, Joosten EA, Simons SHP, Tibboel D, Van Den Bosch GE. Developmental neurobiology as a guide for pharmacological management of pain in neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019, 24:101012. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.004.

Van Der Saag D, Lomax S, Windsor PA, Taylor C, Thomson P, Hall E, White PJ. Effects of topical anaesthetic and buccal meloxicam on average daily gain, behaviour and inflammation of unweaned beef calves following surgical castration. *Animal : an international journal of animal bioscience* 2018, 12:2373-2381. doi: 10.1017/S1751731118000216.

Van Engen NK, Stock ML, Engelken T, Vann RC, Wulf LW, Karriker LA, Busby WD, Lakritz J, Carpenter AJ, Bradford BJ, Hsu WH, Wang C, Coetzee JF. Impact of oral meloxicam on circulating physiological biomarkers of stress and inflammation in beef steers after long-distance transportation. *Journal of animal science* 2014, 92:498-510. doi: 10.2527/jas.2013-6857.

Vannucchi CI, Rodrigues JA, Silva LCG, Lúcio CF, Veiga GaL, Furtado PV, Oliveira CA, Nichi M. Association between birth conditions and glucose and cortisol profiles of periparturient dairy cows and neonatal calves. *Veterinary Record* 2015, 176:358. doi: 10.1136/vr.102862.

Verriotis M, Chang P, Fitzgerald M, Fabrizi L. The development of the nociceptive brain. *Neuroscience* 2016, 338:207-219. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.026.

Victoria NC, Karom MC, Eichenbaum H, Murphy AZ. Neonatal injury rapidly alters markers of pain and stress in rat pups. *Developmental Neurobiology* 2014, 74:42-51. doi: 10.1002/dneu.22129.

Viñuela-Fernández I, Jones E, Welsh EM, Fleetwood-Walker SM. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal* 2007, 174:227-239. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.02.002.

Virtala AMK, Gröhn YT, Mechor GD, Erb HN. The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Preventive Veterinary Medicine* 1999, 39:25-37. doi: 10.1016/S0167-5877(98)00140-8.

Weary DM, Chua B. Effects of early separation on the dairy cow and calf. 1. Separation at 6 h, 1 day and 4 days after birth. *Applied animal behaviour science* 2000, 69:177-188. doi: 10.1016/s0168-1591(00)00128-3.

Weary DM, Niel L, Flower FC, Fraser D. Identifying and preventing pain in animals. *Applied Animal Behaviour Science* 2006, 100:64-76. doi: 10.1016/j.applanim.2006.04.013.

Winder CB, Miltenburg CL, Sargeant JM, Leblanc SJ, Haley DB, Lissemore KD, Godkin MA, Duffield TF. Effects of local anesthetic or systemic analgesia on pain associated with cauterization of disbudding in calves: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science* 2018, 101:5411-5427. doi: 10.3168/jds.2017-14092.

Woods BJ, Millman ST, Silva NaD, Dewell RD, Parsons RL, Wang C, O'connor AM. Pain and sickness behavior associated with corneal lesions in dairy calves. *F1000Research* 2015, 4:doi: 10.12688/f1000research.6649.1.

Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010, 120:3742-3744. doi: 10.1172/JCI45178.